

Особенности микробиоты легких при туберкулезной инфекции

Орлова Е.А., Огарков О.Б., Колесникова Л.И.

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ)
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

РЕЗЮМЕ

Микробиота легких представляет собой маятник, который колеблется между двумя статическими состояниями – от небольшого количества транзиторных микробов в норме до моделей устойчивой микробной колонизации при патологии. Микробиота легких остается малоизученной и загадочной частью патогенеза туберкулезной инфекции.

В настоящем обзоре отражены общие патогенетические механизмы влияния микробиоты легких при респираторной патологии и представлены основные методологические трудности в изучении легочного микробиома. Рассмотрены результаты доступных исследований, посвященных изучению особенностей микробного разнообразия легких человека при туберкулезе с применением методов метагеномного секвенирования. Несмотря на высокую вариабельность представленных данных, дисбиоз при туберкулезе чаще характеризуется снижением бактериального разнообразия и обогащением легочной микробиоты анаэробными представителями. *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и *Streptococcus*, а также некоторые другие микроорганизмы указываются как важные патогенетические факторы дисбиоза при туберкулезе легких, роль которых еще предстоит выяснить.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, легкие, туберкулез, метагеномика

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

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках темы государственного задания № 121022500179-0.

Для цитирования: Орлова Е.А., Огарков О.Б., Колесникова Л.И. Особенности микробиоты легких при туберкулезной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):166–175. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-166-175>.

Features of the lung microbiota in tuberculosis infection

Orlova E.A., Ogarkov O.B., Kolesnikova L.I.

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (SC FHHRP)
16, Timiryazeva Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

ABSTRACT

Normal lung microbiota is a small number of transient microbes; however, respiratory pathology may be associated with persistent microbial colonization of the lungs. It remains a poorly understood and mysterious part of the pathogenesis of tuberculosis infection.

The review considers the general pathogenetic mechanisms of the effect of lung microbiota in respiratory pathology and presents the main methodological difficulties in the study of the lung microbiome. This review is aimed at analyzing the results of the available studies on diverse microbial composition of human lungs in tuberculosis using metagenomic sequencing methods. Despite high variability of the presented data, we can conclude that dysbiosis in tuberculosis is more often characterized by a decrease in bacterial diversity and enrichment of lung microbiota with anaerobic bacteria. *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Moraxella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, and *Streptococcus*, as well as some other microorganisms are indicated as important pathogenetic factors of dysbiosis in pulmonary tuberculosis, the role of which is yet to be elucidated.

Keywords: microbiota, microbiome, lungs, tuberculosis, metagenomics

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within state assignment No. 121022500179-0.

For citation: Orlova E.A., Ogarkov O.B., Kolesnikova L.I. Features of the lung microbiota in tuberculosis infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):166–175. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-166-175>.

ВВЕДЕНИЕ

Современные подходы, в том числе исследования на основе метагеномного секвенирования, подтвердили существование микробиоты легкого – сообщества микроорганизмов, колонизирующих ткани легкого. Она отличается от микробиоты других биотопов человеческого организма низкой биомассой и динамичным разнообразием своего состава, поскольку дыхательные пути являются гетерогенной средой с низким содержанием питательных веществ, высоким уровнем фосфолипидов, антимикробных пептидов и клеток иммунной системы, препятствующих микробной колонизации [1]. Низкая бактериальная нагрузка в легких поддерживается физиологически, чтобы обеспечить эффективный газообмен.

Микробиота легких, наряду с микробиотой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вносит значительный вклад в развитие респираторных заболеваний и, таким образом, может рассматриваться как патогенетический фактор. При этом нарушается баланс между микробной иммиграцией и элиминацией, а состав микробиоты легких различается в зависимости от патологии. Наиболее изученные изменения микробиоты легких связаны с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2], астмы [3], муковисцидоза [4], обструктивного апноэ [5] и легочных инфекций [6]. Менее изучены легочные дисбиозы при вирусе иммунодефицита человека (ВИЧ) [7] и разных формах рака легкого [8].

Несмотря на то что туберкулез (ТБ) остается одним из ведущих инфекционных заболеваний легких, количество доступных работ, посвященных микробиоте легкого при ТБ, остается весьма ограниченным в отличие от изменений кишечного, кожного,

урогенитального микробиомов. Ранее нами были обнаружены сапрофитические бациллы *Bacillus licheniformis* и *Brevibacillus* spp. в составе биопленок при посеве мокроты от больных ТБ легких [9, 10], а с помощью секвенирования ДНК изучено микробное разнообразие казеозного некроза хирургически иссеченных туберкулезных очагов [11]. Кроме этого, отечественные исследования были посвящены бактериологическому анализу микробиоты бронхов у больных ТБ [12] и микробиоты легких у мышей в модели экспериментального ТБ [13].

В настоящее время секвенирование нового поколения и метагеномный анализ стали золотыми стандартами в исследованиях инфекционных заболеваний легких и микробиоты человека [14–16]. Систематический поиск выявил 20 оригинальных исследований, посвященных изучению состава и структуры микробного разнообразия легких при ТБ у людей методами метагеномного секвенирования.

Цель данного обзора заключается в обобщении патогенетических механизмов влияния респираторной микробиоты на здоровье легких и анализе доступных исследований по изучению микробиоты легких человека в контексте легочного ТБ. Отдельное внимание уделено обсуждению уникальных методологических сложностей, возникающих при анализе легочного микробиома (генетического компонента микробиоты).

МИКРОБИОТА ЛЕГКИХ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР

В настоящее время микробиота, с одной стороны, рассматривается как фактор, поддерживающий иммунный гомеостаз легких, а с другой стороны, как участник патологического процесса при респи-

раторных заболеваниях. Общая закономерность патологического процесса при заболеваниях легких заключается в нарушении биоценоза легкого, который обычно неблагоприятен для размножения бактерий. Условия микробного роста в легких радикально изменяются за счет притока богатой питательными веществами слизи и отека, установления кислородных градиентов [17], увеличения концентрации провоспалительных молекул, способствующих росту бактерий [18], и нарушения местных механизмов иммунной защиты [19]. Нижние дыхательные пути (трахея и легкие) не являются однородной тканью, а состоят из областей с различным уровнем кислорода, pH, температурой, содержанием слизи и популяциями иммунокомпетентных клеток. Патологические изменения в легких также редко носят гомогенный характер. Гораздо чаще образуются участки поврежденной ткани, в которых происходят локальное воспаление и изменение условий микроокружения. В свою очередь, между дисбиозом микробиоты и заболеванием легких устанавливается петля положительной обратной связи. Такие изменения дают дифференциальное преимущество в выживании некоторым видам бактерий и ухудшают рост других, поэтому состав микробиоты легких при разных заболеваниях различается [20].

Несмотря на то что легкие являются сильно аэрируемым органом, в их микробиоте обнаруживаются виды с разными потребностями в кислороде. Бактерии типов Bacteroidota (*Prevotella* и *Porphyromonas*) и Fusobacteriota являются облигатными анаэробами, тогда как Bacillota, Pseudomonadota, Actinomycetota состоят как из облигатно аэробных (*Pseudomonas* и *Neisseria*), так и факультативно (*Streptococcus* и *Haemophilus*) и облигатно анаэробных (*Veillonella*) родов. Снижение уровня кислорода в легких происходит при необратимой обструкции дыхательных путей, когда площадь доступной для газообмена поверхности уменьшается на 90%, что способствует росту анаэробных микроорганизмов [21].

Оптимальная для их усиленного роста анаэробная или обедненная кислородом микросреда формируется при ХОБЛ, эмфиземе, легочном фиброзе и казеозном некрозе в туберкулезном очаге [22]. При воспалении локальный pH в легких может снижаться, что способствует развитию ацидофильных микроорганизмов, например инфекции *Lactobacillus* (тип Bacillota) при ХОБЛ. Общее соотношение между Bacteroidota и Bacillota меняется в пользу последних, поскольку большинство Bacteroidota чувствительны к pH и не могут развиваться в кислой среде [20]. Многочисленные воспалительные метаболиты (катехоламины, воспалительные цитокины), повышен-

ная температура и свободный АТФ также являются факторами роста для некоторых видов бактерий [21].

В здоровых дыхательных путях вырабатывается относительно мало защитной слизи (около 100 мл/сут). Для избегания защитных свойств слизистого слоя некоторыми микроорганизмами применяются специфические механизмы, например формирование биопленок – заключенных в секретируемый полимерный матрикс бактериальных популяций, прикрепленных друг к другу и биотической поверхности [23]. Хотя рост биопленок в здоровом легком остается под сомнением из-за очень низкой бактериальной нагрузки и мукоцилиарного клиренса, при ряде заболеваний биопленки могут иметь патогенетическое значение. У пациентов с муковисцидозом в дыхательных путях наблюдается высокая продукция слизи и нарушение мукоцилиарного клиренса. Повышенная ее продукция приводит к локальным очагам аноксии, повышению температуры и способствует стойкой бактериальной колонизации [21]. Например, области с высоким уровнем слизи обеспечивают дополнительную конкурентную нишу для *Pseudomonas aeruginosa* [24] и нетипируемой *Haemophilus influenzae* [25]. Такая форма дополнительно помогает патогенным бактериям стать более устойчивыми к антибиотикам [23]. Тем не менее, по нашим наблюдениям, современные клинические штаммы *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) в подавляющем большинстве случаев не образуют биопленки *in vitro*, однако способны к их продукции в микст-культурах [9]. Факторы лекарственной устойчивости или окружающая патоген-среда макроорганизма, вероятно, препятствуют продукции биопленок МБТ [10].

Таким образом, дисбиоз легких не всегда играет роль ведущего звена патогенеза респираторных заболеваний, а причинно-следственные отношения могут быть разнонаправлены в зависимости от патологии. Общими патогенетическими механизмами влияния микробиоты на здоровье легких можно назвать: нарушение баланса между иммиграцией и элиминацией микроорганизмов, изменение состава микробиоты за счет микроанатомической дифференциации биотических и абиотических условий, а также использование микроорганизмами специфических, патоген-ассоциированных механизмов.

МИКРОБИОТА ЛЕГКИХ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения МБТ, остаются пробелы в понимании факторов, определяющих патогенез и клинический исход ТБ легких. Важную роль играют разнонаправленные взаимодействия клеток иммунной системы с МБТ [26, 27] и, вероятно, с комменсалами легких [28–30].

В ходе систематического поиска выявлено 20 работ, направленных на анализ особенностей микробиоты легких при ТБ у людей с применением методов метагеномного секвенирования. Более половины из них опубликованы за предыдущие 3 года и не входят в последние доступные обзоры литературы [30, 31].

Анализ полученных в этих исследованиях данных кратко представлен ниже (таблица). Большинство исследований проведено на образцах мокроты с помощью амплификации и секвенирования библиотек гена 16S рРНК. Реже использована жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и проведено метагеномное секвенирование «методом дробовика» (Shotgun). Таким образом, дизайн проведенных исследований налагает определенные ограничения в интерпретации полученных данных. В некоторых случаях результаты исследований высоко вариабельны и противоречивы.

В работах Z. Cui и соавт. [32], F. Valdez-Palomares и соавт. [33] показано, что активное заболевание ТБ связано с более высоким разнообразием таксонов в микробиоте легких. Хотя в большинстве других работ, напротив, сообщается о его снижении [34–39] или незначительном изменении [40–43]. Во многих исследованиях между больными ТБ и контрольной группой обнаружены различия в относительной численности таксонов, иногда определенных вплоть до видового уровня. Хотя трудно сопоставить общую картину между различными исследованиями, в нескольких работах показано, что у ТБ-пациентов микробиота обогащается представителями типов Actinomycetota (по-видимому, за счет обнаружения МБТ) [37, 43] и Pseudomonadota [35, 40, 43], семейства Bacillaceae [36, 44], родов *Acinetobacter* [39, 44], *Campylobacter* [45, 46], *Moraxella* [33, 44], *Pseudomonas* [34, 39], а также видом *Staphylococcus aureus* [38, 47]. Относительно встречаемости типов Bacteroidota [37, 40] и Bacillota [35, 37], родов *Rothia* [42, 44] и *Streptococcus* [35, 41, 48] получены спорные, прямо противоположные друг другу результаты. Многие другие микроорганизмы, такие как *Cupriavidus*, *Porphyromonas*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Selenomonas*, *Fusobacterium*, рассматривались различными авторами как вероятные важные патогенетические факторы при ТБ-инфекции (таблица).

Наблюдаемое при ТБ обогащение легочной микробиоты анаэробами (*Prevotella*, *Campylobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Selenomonas*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*) и накопление в легких различных метаболитов анаэробной ферментации связаны с изменением легочного иммунитета и прогрессированием ТБ-инфекции. Так, увеличение доли *Prevotella* в легких коррелирует с концентрацией короткоце-

почечных жирных кислот (пропионата и бутирата) [52]. Эти соединения подавляют продукцию интерферона (IFN) γ и интерлейкина (IL) 17A в ответ на стимуляцию периферических мононуклеаров крови человека антигенами МБТ. Такой иммунологический эффект повышает восприимчивость ВИЧ-инфицированных пациентов к заболеванию ТБ и, возможно, способствует прогрессированию латентного ТБ до активного заболевания. Повышенный уровень легочных короткоцепочечных жирных кислот также связан с индукцией Трег-клеток [53]. Их популяция значительно увеличивается в крови пациентов, больных активным ТБ, подавляет продукцию IFN- γ [54] и пролиферацию МБТ-специфических эффекторных Т-клеток [55].

Противотуберкулезное лечение является длительным (не менее 6 мес) и включает комбинацию противотуберкулезных препаратов узкого и широкого спектра действия. Считается, что длительное лечение антибиотиками оказывает долгосрочное пагубное воздействие на структуру и состав микробных сообществ, сосуществующих в организме хозяина. Только одно из проанализированных исследований не подтвердило влияние противотуберкулезных препаратов на микробиоту легкого [50]. Другие работы действительно показали значительное уменьшение микробного разнообразия в процессе лечения противотуберкулезными препаратами [43, 51]. G. Xiao и соавт. продемонстрировали дифференциальный эффект лечения на состав микробного сообщества легких с уменьшением доли *S. aureus*, *Pasteurella multocida*, *E. coli*, *N. gonorrhoeae* и увеличением числа *Prevotella melaninogenica*, *P. jejuni*, *Ralstonia pickettii*, *Neisseria subflava*, *Prevotella intermedia* [38].

В некоторых работах зафиксирована низкая относительная численность самих микобактерий (доля (%) одиночных прочтений из общего метагенома) [36, 40]. Подобный результат был также получен нами в ходе пилотного исследования микробного разнообразия казеозного некроза нескольких туберкулем [11]. Кроме того, Y. Hu и соавт. показали, что существуют различия бактериальных сообществ легких между бактериовыделителями (МБТ+) и ТБ-пациентами с отрицательным результатом мазка (МБТ-) [37]. Подобные изменения в сателлитной микробиоте легкого, по-видимому, играют значимую роль в патофизиологии ТБ, которую еще предстоит выяснить.

ОГРАНИЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕГОЧНОГО МИКРОБИОМА

Необходимо подчеркнуть, что исследователи микробиома легкого (как в норме, так и при патологии) сталкиваются с методическими сложностями,

Таблица

Обзор оригинальных исследований, посвященных микробиоте легких при ТБ у людей					
Источник	Тип и число образцов (ТБ) / (Контроль)	Метод анализа	Доминантная микробиота при ТБ	Таксоны, значимо отличающиеся по численности при ТБ	
Z. Cui и соавт. [32], 2012	Мокрота (31) / Образцы ротоглотки (24)	16S рРНК	<i>Pseudomonadota (Phenylobacterium, Stenotrophomonas, Cupriavidus, Pseudomonas)</i> , Actinomycetota, Streptococcota	↑ <i>Sphingomonas, Brevundimonas, Diaphorobacter, Mobilicoccus, Brevibacillus</i>	
M.K. Cheung и соавт. [40], 2013	Мокрота (22) / (14)	16S рРНК	<i>Bacillota (Streptococcus)</i> , <i>Pseudomonadota (Neisseria)</i> , <i>Bacteroidota (Prevotella)</i> , Actinomycetota (<i>Actinomyces</i>), <i>Fusobacteriota (Fusobacterium, Leptotrichia)</i>	↑ <i>Pseudomonadota, Bacteroidota, Mogibacterium, Moraxella, Oribacterium</i>	
J.Wu и соавт. [34], 2013	Мокрота (75) / Образцы ротоглотки (20)	16S рРНК	<i>Bacillota (Streptococcus, Gramulicatella)</i> , <i>Pseudomonadota (Pseudomonas)</i>	↑ <i>Pseudomonas</i>	
L.E. Botero и соавт. [41], 2014	Насальные пробы, образцы ротоглотки и мокроты (6) / (6)	16S рРНК	<i>Bacillota, Bacteroidota, Pseudomonadota, Actinomycetota, Fusobacteriota</i>	↑ <i>Streptococcaceae</i>	
Y. Zhou и соавт. [49], 2015	БАЛ (32) / Слюна (24)	16S рРНК	<i>Pseudomonadota (Cupriavidus, Acinetobacter)</i> , Actinomycetota (<i>Mycobacterium</i>), <i>Bacteroidota (Prevotella, Porphyromonas)</i>	↑ <i>Mycobacterium, Porphyromonas</i>	
P. Krishna и соавт. [44], 2016	Мокрота (25) / (16)	16S рРНК	<i>Pseudomonadota (Neisseria)</i> , <i>Bacillota (Streptococcus, Veillonella)</i> , <i>Fusobacteriota, Actinomycetota, Bacteroidota</i>	↑ <i>Corynebacterium, Atorobium, Rothia mucilaginosa, Bacillus, Enterococcus, Megaspheera, Veillonella dispar, Lautropia, Acinetobacter, Moraxella</i>	
J.A. Vázquez-Pérez и соавт. [35], 2020	БАЛ (6) / (10)	16S рРНК	<i>Bacillota, Pseudomonadota, Bacteroidota, Actinomycetota, Fusobacteriota, Cyanobacteriota</i>	↑ <i>Pseudomonadota, Bacillota</i> ↓ <i>Streptococcus</i> Только при ТБ встречаются <i>Lactococcus</i> и <i>Leuconostoc</i>	
Y. Hu и соавт. [37], 2020	БАЛ (6 МБТ-ТБ) / (6 МБТ-ТБ)	Shotgun, 16S рРНК	Actinomycetota (<i>Mycobacterium, Rothia, Actinomyces</i>), <i>Bacillota (Streptococcus, Staphylococcus)</i> , <i>Pseudomonadota (Pseudomonas)</i> , <i>Bacteroidota, Fusobacteriota</i>	↑ Actinomycetota, в особенности <i>Mycobacterium</i> ↓ <i>Bacillota, Bacteroidota</i>	
Y. Hu и соавт. [36], 2020	БАЛ (12) / –	16S рРНК	<i>Bacillota</i>	↑ <i>Mycobacterium, Bacillaceae</i> , в особенности <i>Apoxybacillus</i>	
C. Sala и соавт. [50], 2020	Мокрота (30) / (30)	16S рРНК	Actinomycetota, <i>Bacteroidota, Bacillota, Fusobacteriota, Pseudomonadota</i>	Не выявлено	
E.A. Орлова и соавт. [11], 2021	Биопсия (12) / –	ПЦР, 16S рРНК	<i>Bacillota (Streptococcus)</i> , Actinomycetota (<i>Mycobacterium</i>), <i>Pseudomonadota (Pseudomonas, Brevundimonas, Pelomonas)</i>	Не проводилось	
D.P. Keteete и соавт. [51], 2021	Мокрота (120) / –	16S рРНК	<i>Bacteroidota (Prevotella, Alloprevotella, Porphyromonas)</i> , <i>Bacillota (Streptococcus, Veillonella, Gemella)</i> , <i>Pseudomonadota (Haemophilus, Neisseria)</i> , <i>Fusobacteriota (Fusobacterium)</i> , Actinomycetota (<i>Rothia</i>)	Не проводилось	

М. HaileMariam и соавт. [42], 2021	Мокрота (72) / (54)	16S рРНК	Bacillota (<i>Streptococcus</i>), Pseudomonadota (<i>Haemophilus</i>), Actinomycetota (<i>Rothia</i> , <i>Atopobium</i>)	↑ <i>Haemophilus</i> ↓ <i>Rothia</i>
F. Valdez-Palomares и соавт. [33], 2021	Мокрота (39) / (6)	16S рРНК	Bacillota (<i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i>), Bacteroidota (<i>Prevotella</i>), Pseudomonadota (<i>Neisseria</i> , <i>Moraxella</i>), Fusobacteriota, Actinomycetota	↑ <i>Ralstonia</i> , <i>Moraxella</i>
L. Ding и соавт. [47], 2021	БАЛ (101) / –	Shotgun	Pseudomonadota, Bacillota, Bacteroidota, Actinomycetota	↑ <i>Staphylococcus aureus</i>
M.R. Ticlla и соавт. [46], 2021	Мокрота (334) / –	16S рРНК, Shotgun	Bacillota (<i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i>), Pseudomonadota (<i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Lautropia</i>), Bacteroidota (<i>Prevotella</i> , <i>Porphyromonas</i>), Fusobacteriota (<i>Fusobacterium</i>), Actinomycetota (<i>Rothia</i>), Saccharibacteria, Spirochaetes, Gracilibacteria, Absconditabacteria, Tenericutes	↑ <i>Campylobacter</i>
G. Xiao и соавт. [38], 2022	БАЛ (38) / БАЛ, образцы ротоглотки (15)	Shotgun	Pseudomonadota (<i>K. pneumoniae</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>), Bacillota (<i>S. aureus</i>)	↑ <i>S. aureus</i> , <i>N. gonorrhoeae</i>
V. Ueckermann и соавт. [39], 2022	Мокрота, БАЛ (20) / (51)	16S рРНК	Pseudomonadota (Burkholderiaceae, Enterobacteriaceae, Neisseriaceae), Bacillota (Lachnospiraceae, Veillonellaceae, Peptostreptococcaceae, Staphylococcaceae), Actinomycetota (Micrococccaceae, Microbacteriaceae, Bifidobacteriaceae, Norcardia, Actinomycetaceae), Bacteroidota (Prevotellaceae)	↑ <i>Achromobacter</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Mycobacterium</i>
M. Zhang и соавт. [43], 2022	БАЛ (23) / (13)	16S рРНК	Bacteroidota, Bacillota, Pseudomonadota, Actinomycetota	↑ Pseudomonadota, Actinomycetota, Acidobacteria, Chloroflexi, AD3
X. Xia и соавт. [45], 2022	БАЛ (21) / (57)	16S рРНК	Bacillota, Bacteroidota, Pseudomonadota, Actinomycetota, Fusobacteriota	↑ <i>Mycobacterium</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Leptotrichia</i> , <i>Campylobacter</i>

Примечание. ↑ – численность таксона увеличена, ↓ – численность таксона уменьшена, ↓↓ – численность таксона значительно уменьшена.

уникальными для этой ниши. Практически все работы по изучению микробиоты легких сосредоточены на изучении образцов мокроты или жидкости БАЛ, и существуют значительные технические сложности отбора образцов из нижних дыхательных путей. Хотя одни исследования выявляют в целом минимальную контаминацию образцов, полученных при бронхоскопии, микробиотой верхних дыхательных путей [56], другие работы демонстрируют, что пробы могут быть значительно контаминированы бактериями носоглотки [57]. Это налагает значительные ограничения в дифференцировании микробиоты легких от микробиоты верхних дыхательных путей. Инвазивные методы, такие как открытая биопсия легкого, позволяют получить более достоверный материал для исследования [11, 58, 59], однако практически всегда труднодоступны. В качестве здоровой ткани таким образом изучали непораженные участки легких от больных разными формами рака, полученные в ходе хирургических операций [58]. Но даже их можно считать условно здоровыми, поскольку пациенты перед операцией получали мощную иммуносупрессивную и антибактериальную терапию, которая может влиять на микробиоту легких пациентов [60].

Стоит также отметить, что чрезвычайно низкая бактериальная нагрузка в здоровом легком приводит к неоптимальному соотношению «сигнал/шум» [61], а способы вычитания шумового компонента до настоящего времени не стандартизованы и отличаются между исследованиями. Под шумом понимается сигнал от бактериальной ДНК, фоновой присутствующей в эндоскопическом, хирургическом стерильном инвентаре, в растворах для экстракции нуклеиновых кислот и т.д. [62]. Образцы с низким абсолютным содержанием бактериальной ДНК в некоторой степени подвержены стохастическим результатам, называемым стохастичностью секвенирования [63].

При изучении метагенома «методом дробовика» секвенируется также ДНК человека, поэтому в образцах дыхательных путей с низкой микробной биомассой подавляющее большинство секвенированных прочтений приходится на геномную ДНК человека [64]. Хотя секвенирование библиотек ампликонов гена 16S рРНК позволяет анализировать таксономический состав в некоторых случаях до уровня вида [65], амплификация ДНК, лежащая в его основе, также ограничивает общую картину микробиома таксонами с изначально высокой численностью. К тому же клеточные стенки некоторых микроорганизмов (например, микобактерий, грибов, капсульных форм бактерий) оказываются в принципе устойчивы к стандартным методикам выделения ДНК [66]. Из этих соображений У. Ну и соавт. полагают, что

секвенирование ампликонов гена 16S рРНК является неоптимальным методом изучения микробиома при ТБ, поскольку связано с техническими ограничениями амплификации и секвенирования 16S рРНК микобактерий [37].

«Биогеография» легких – микроанатомические различия в их микробном разнообразии, – может быть причиной систематической ошибки в исследованиях в зависимости от метода сбора БАЛ (инвазивный или неинвазивный) и места забора. Проведенные исследования содержат спорные результаты [56, 67]. Исходя из этого, при планировании эксперимента требуются тщательнейший подбор условий для всех стадий пробоподготовки биологического материала и особая осторожность при интерпретации результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метагеномика становится все более активно используемым подходом для изучения особенностей патогенеза и диагностики респираторных заболеваний. Хотя изучение микробиома легкого первоначально не вошло в проект «Микробиом человека», за последние 10 лет накоплено достаточно данных, указывающих на участие динамичного олигобактериального сообщества легких в патогенезе ТБ. Однако различия в исследуемых группах, типах клинических образцов и методах анализа все еще не позволяют сделать однозначные выводы об изменении состава и структуры микробиоты легкого при заболевании. Каждое исследование находит компромисс между чувствительностью и специфичностью применяемых методов. Более систематические и подробные работы, например, сочетающие метагеномику с культивированием и фенотипированием микроорганизмов *in vitro*, вероятно, будут способны выявить сложные взаимодействия между МБТ и сателлитной микробиотой легкого, а также помогут определить ее специфические изменения, влияющие на прогноз пациентов с ТБ-инфекцией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Rogan M.P., Geraghty P., Greene C.M., O'Neill S.J., Taggart C.C., McElvaney N.G. Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defence. *Respir. Res.* 2006;7(1):29. DOI: 10.1186/1465-9921-7-29.
2. Cvejic L., Harding R., Churchward T., Turton A., Finlay P., Massey D. et al. Laryngeal penetration and aspiration in individuals with stable COPD. *Respirology.* 2011;16(2):269–275. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01875.x.
3. Field S.K., Underwood M., Brant R., Cowie R.L. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest.* 1996;109(2):316–322. DOI: 10.1378/CHEST.109.2.316.

4. Scott R.B., O'Loughlin E. V., Gall D.G. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1985;106(2):223–227. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80291-2.
5. Morse C.A., Quan S.F., Mays M.Z., Green C., Stephen G., Fass R. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;2(9):761–768. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00347-7.
6. Koh W.J., Lee J.H., Kwon Y.S., Lee K.S., Suh G.Y., Chung M.P. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest.* 2007;131(6):1825–1830. DOI: 10.1378/chest.06-2280.
7. Beck J.M., Schloss P.D., Venkataraman A., Twigg H., Jablonski K.A., Bushman F.D. et al. Multicenter comparison of lung and oral microbiomes of HIV-infected and HIV-uninfected individuals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192(11):1335–1344. DOI: 10.1164/rccm.201501-0128OC.
8. Kovaleva O.V., Kushlinskii N.E., Podlesnaya P.A., Stilidi I.S., Gratchev A.N. Diagnostic and prognostic potential of the resident non-small cell lung cancer microbiome. *Klin. Lab. Diagn.* 2022;67(8):458–462. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-8-458-462.
9. Огарков О.Б., Бадлеева М.В., Белькова Н.Л., Адельшин Р.В., Цыренова Т.А., Хромова П.А. и др. Феномен образования биопленок штаммами *Brevibacillus* spp. и *Bacillus* spp. в присутствии клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2017;35(3):103. DOI: 10.18821/0208-0613-2017-35-3-98-103.
10. Огарков О., Суздальницкий А., Хромова П., Цыренова Т., Сокольников Н., Жданова С. и др. Продукция биопленок клиническими штаммами возбудителя туберкулеза. *Инфекция и иммунитет.* 2018;8(4):435–440. DOI: 10.15789/2220-7619-2018.
11. Орлова Е.А., Огарков О.Б., Суздальницкий А.Е., Хромова П.А., Синьков В.В., Плотников А.О. и др. Анализ микробного разнообразия казеозного некроза туберкулезных очагов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2021;39(3):18–24. DOI: 10.17116/molgen20213903118.
12. Пузанов В.А., Комиссарова О.Г., Никоненко Б.В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(5):37–43. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-37-43.
13. Каюкова С.И., Панова А.Е., Авербах М.М., Никоненко Б.В., Грачева А.Н., Компанцева Н.И. и др. Состояние легочной микробиоты у мышей C57bl/6 в модели экспериментального туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2023;101(2):94–99. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-94-99. 14.
14. Mokrousov I., Chernyaeva E., Vyazovaya A., Sinkov V., Zhuravlev V., Narvskaya O.N. Next-generation sequencing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg. Infect. Dis.* 2016;22(6):1127–1129. DOI: 10.3201/eid2206.152051.
15. Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Plotnikov A.O., Gogoleva N.E., Zhdanova S.N., Pervanchuk V.L. et al. Metagenomic analysis of mycobacterial transrenal DNA in patients with HIV and tuberculosis coinfection. *Infect. Genet. Evol.* 2020;77:104057. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.104057.
16. Galeeva J., Babenko V., Bakhtyev R., Baklaushev V., Balykova L., Bashkirov P. et al. 16S rRNA gene sequencing data of the upper respiratory tract microbiome in the SARS-CoV-2 infected patients. *Data Br.* 2022;40. DOI: 10.1016/j.dib.2021.107770.
17. Worlitzsch D., Tarran R., Ulrich M., Schwab U., Cekici A., Meyer K.C. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J. Clin. Invest.* 2002;109(3):317–325. DOI: 10.1172/jci13870.
18. Kanangat S., Meduri G.U., Tolley E.A., Patterson D.R., Meduri C.U., Pak C. et al. Effects of cytokines and endotoxin on the intracellular growth of bacteria. *Infect. Immun.* 1999;67(6):2834–2840. DOI: 10.1128/iai.67.6.2834-2840.1999.
19. Segal L.N., Clemente J.C., Tsay J.C.J., Koralov S.B., Keller B.C., Wu B.G. et al. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. *Nat. Microbiol.* 2016;1:16031. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.31.
20. Marsland B.J., Gollwitzer E.S. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(12):827–835. DOI: 10.1038/nri3769.
21. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol.* 2016;78:481–504. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
22. Ulrichs T., Kaufmann S.H.E. New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *J. Pathol.* 2006;208(2):261–269. DOI: 10.1002/path.1906.
23. Domingue J.C., Drewes J.L., Merlo C.A., Housseau F., Sears C.L. Host responses to mucosal biofilms in the lung and gut. *Mucosal. Immunol.* 2020;13(3):413–422. DOI: 10.1038/s41385-020-0270-1.
24. Bjarnsholt T., Jensen P.Ø., Fiandaca M.J., Pedersen J., Hansen C.R., Andersen C.B. et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Pediatr. Pulmonol.* 2009;44(6):547–558. DOI: 10.1002/ppul.21011.
25. Starner T.D., Zhang N., Kim G.H., Apicella M.A., McCray P.B. *Haemophilus influenzae* forms biofilms on airway epithelia: implications in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(2):213–220. DOI: 10.1164/rccm.200509-1459OC.
26. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Чурина Е.Г., Хасанова Р.Р., Наследникова И.О. и др. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинкопатогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких. *Бюллетень сибирской медицины.* 2010;9(3):42–50. DOI: 10.20538/1682-0363-2010-3-42-5027.
27. Urazova O.I., Smolyagina R.R., Churina E.G., Novitskiy V.V. The factors of dendritic cells dysfunction at pulmonary tuberculosis. 2018;25(3):230. DOI: 10.1016/j.pathophys.2018.07.150.
28. Naidoo C.C., Nyawo G.R., Wu B.G., Walzl G., Warren R.M., Segal L.N. et al. The microbiome and tuberculosis: state of the art, potential applications, and defining the clinical research agenda. *Lancet Respir. Med.* 2019;7(10):892–906. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30501-0.
29. Balcells M.E., Yokobori N., Hong B., Corbett J., Cervantes J. The lung microbiome, vitamin D, and the tuberculous granu-

- loma: A balance triangle. *Microb. Pathog.* 2019;131:158–163. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.03.041.
30. Shah T., Shah Z., Baloch Z., Cui X.M. The role of microbiota in respiratory health and diseases, particularly in tuberculosis. *Biomed. Pharmacother.* 2021;143:112108. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112108.
31. Comberiat P., Di Cicco M., Paravati F., Pelosi U., Di Gangi A., Arasi S. et al. The role of gut and lung microbiota in susceptibility to tuberculosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(22):12220. DOI: 10.3390/ijerph182212220.
32. Cui Z., Zhou Y., Li H., Zhang Y., Zhang S., Tang S. et al. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Microbiol.* 2012;12:276. DOI: 10.1186/1471-2180-12-276.
33. Valdez-Palomares F., Torrico M.M., Palacios-González B., Soberón X., Silva-Herzog E. Altered microbial composition of drug-sensitive and drug-resistant TB patients compared with healthy volunteers. *Microorganisms.* 2021;9(8):1762. DOI: 10.3390/microorganisms9081762.
34. Wu J., Liu W., He L., Huang F., Chen J., Cui P. et al. Sputum microbiota associated with new, recurrent and treatment failure tuberculosis. *PLoS One.* 2013;8(12):83445. DOI: 10.1371/journal.pone.0083445.
35. Vázquez-Pérez J.A., Carrillo C.O., Iñiguez-García M.A., Romero-Espinoza I., Márquez-García J.E. et al. Alveolar microbiota profile in patients with human pulmonary tuberculosis and interstitial pneumonia. *Microb. Pathog.* 2020;139:103851. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103851.
36. Hu Y., Kang Y., Liu X., Cheng M., Dong J., Sun L. et al. Distinct lung microbial community states in patients with pulmonary tuberculosis. *Sci. China Life Sci.* 2020;63(10):1522–1533. DOI: 10.1007/s11427-019-1614-0.
37. Hu Y., Cheng M., Liu B., Dong J., Sun L., Yang J. et al. Metagenomic analysis of the lung microbiome in pulmonary tuberculosis – a pilot study. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):1444–1452. DOI: 10.1080/22221751.2020.1783188.
38. Xiao G., Cai Z., Guo Q., Ye T., Tang Y., Guan P. et al. Insights into the unique lung microbiota profile of pulmonary tuberculosis patients using metagenomic next-generation sequencing. *Microbiol. Spectr.* 2022;10(1):e01901-21. DOI: 10.1128/spectrum.01901-21.
39. Ueckermann V., Lebre P., Geldenhuis J., Hoosien E., Cowan D., van Rensburg L.J. et al. The lung microbiome in HIV-positive patients with active pulmonary tuberculosis. *Sci. Rep.* 2022;12(1):8975. DOI: 10.1038/s41598-022-12970-3.
40. Cheung M.K., Lam W.Y., Fung W.Y.W., Law P.T.W., Au C.H., Nong W. et al. Sputum microbiota in tuberculosis as revealed by 16S rRNA pyrosequencing. *PLoS One.* 2013;8(1):e54574. DOI: 10.1371/journal.pone.0054574.
41. Botero L.E., Delgado-Serrano L., Cepeda M.L., Bustos J.R., Anzola J.M., Del Portillo P. et al. Respiratory tract clinical sample selection for microbiota analysis in patients with pulmonary tuberculosis. *Microbiome.* 2014;2:29. DOI: 10.1186/2049-2618-2-29.
42. HaileMariam M., Yu Y., Singh H., Teklu T., Wondale B., Worku A. et al. Protein and microbial biomarkers in sputum discern acute and latent tuberculosis in investigation of pastoral ethiopian cohort. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:595554. DOI: 10.3389/fcimb.2021.595554.
43. Zhang M., Shen L., Zhou X., Chen H. The microbiota of human lung of pulmonary tuberculosis and the alteration caused by anti-tuberculosis drugs. *Curr. Microbiol.* 2022;79(11):321. DOI: 10.1007/s00284-022-03019-9.
44. Krishna P., Jain A., Bisen P.S. Microbiome diversity in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2016;35(7):1205–1210. DOI: 10.1007/s10096-016-2654-4.
45. Xia X., Chen J., Cheng Y., Chen F., Lu H., Liu J. et al. Comparative analysis of the lung microbiota in patients with respiratory infections, tuberculosis, and lung cancer: A preliminary study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;12:1024867. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1024867.
46. Ticiella M.R., Hella J., Hiza H., Sasamalo M., Mhimbira F., Rutaiwa L.K. et al. The sputum microbiome in pulmonary tuberculosis and its association with disease manifestations: A cross-sectional study. *Front. Microbiol.* 2021;12:633396. DOI: 10.3389/fmicb.2021.633396.
47. Ding L., Liu Y., Wu X., Wu M., Luo X., Ouyang H. et al. Pathogen metagenomics reveals distinct lung microbiota signatures between bacteriologically confirmed and negative tuberculosis patients. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:708827. DOI: 10.3389/fcimb.2021.708827.
48. Nakhaee M., Rezaee A., Basiri R., Soleimanpour S., Ghazvini K. Relation between lower respiratory tract microbiota and type of immune response against tuberculosis. *Microb. Pathog.* 2018;120:161–165. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.04.054.
49. Zhou Y., Lin F., Cui Z., Zhang X., Hu C., Shen T. et al. Correlation between either *Cupriavidus* or *Porphyromonas* and primary pulmonary tuberculosis found by analysing the microbiota in patients' bronchoalveolar lavage fluid. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124194. DOI: 10.1371/journal.pone.0124194.
50. Sala C., Benjak A., Goletti D., Banu S., Mazza-Stadler J., Jaton K. et al. Multicenter analysis of sputum microbiota in tuberculosis patients. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240250. DOI: 10.1371/journal.pone.0240250.
51. Kateete D.P., Mbabazi M.M., Nakazzi F., Katabazi F.A., Kigozi E., Ssengooba W. et al. Sputum microbiota profiles of treatment-naïve TB patients in Uganda before and during first-line therapy. *Sci. Rep.* 2021;11(1):24486. DOI: 10.1038/s41598-021-04271-y.
52. Segal L.N., Clemente J.C., Li Y., Ruan C., Cao J., Danckers M. et al. Anaerobic bacterial fermentation products increase tuberculosis risk in antiretroviral treated HIV-patients. *Cell. Host. Microbe.* 2017;21(4):530–537. DOI: 10.1016/j.chom.2017.03.003.
53. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med.* 2014;2(2):159–166. DOI: 10.1038/nm.3444.
54. Ribeiro-Rodrigues R., Resende Co T., Rojas R., Toossi Z., Dietze R., Boom W.H. et al. A role for CD4+CD25+ T cells in regulation of the immune response during human tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2006;144(1):25–34. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03027.x.
55. Sharma P.K., Saha P.K., Singh A., Sharma S.K., Ghosh B., Mitra D.K. FoxP3+ regulatory T cells suppress effector

- T-cell function at pathologic site in miliary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;179(11):1061–1070. DOI: 10.1164/rccm.200804-529oc.
56. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Beck J.M., Huffnagle G.B. et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12(6):821–830. DOI: 10.1513/annalsats.201501-029oc.
57. Berger G., Wunderink R.G. Lung microbiota: Genuine or artifact? *Isr. Med. Assoc. J.* 2013;15(12):731–733.
58. Kovaleva O., Podlesnaya P., Rashidova M., Samoiloa D., Petrenko A., Zborovskaya I. et al. Lung microbiome differentially impacts survival of patients with non-small cell lung cancer depending on tumor stroma phenotype. *Biomedicine.* 2020;8(9):349. DOI: 10.3390/biomedicine8090349.
59. Yu G., Gail M.H., Consonni D., Carugno M., Humphrys M., Pesatori A.C. et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biol.* 2016;17(1):163. DOI: 10.1186/s13059-016-1021-1.
60. Carney S.M., Clemente J.C., Cox M.J., Dickson R.P., Huang Y.J., Kitsios G.D. et al. Methods in lung microbiome research. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2020;62(3):283–299. DOI: 10.1165/rcmb.2019-0273tr.
61. Twigg H.L., Morris A., Ghedin E., Curtis J.L., Huffnagle G.B., Crothers K. et al. Use of bronchoalveolar lavage to assess the respiratory microbiome: signal in the noise. *Lancet Respir. Med.* 2013;1(5):354–356. DOI: 10.1016/s2213-2600(13)70117-6.
62. Salter S.J., Cox M.J., Turek E.M., Calus S.T., Cookson W.O., Moffatt M.F. et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol.* 2014;12:87. DOI: 10.1186/s12915-014-0087-z.
63. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R., Fitzgerald A.S., Frank I., Yadav A. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;184(8):957–963. DOI: 10.1164/rccm.201104-0655oc.
64. Marotz C.A., Sanders J.G., Zuniga C., Zaramela L.S., Knight R., Zengler K. Improving saliva shotgun metagenomics by chemical host DNA depletion. *Microbiome.* 2018;6(1):42. DOI: 10.1186/s40168-018-0426-3.
65. Клименко Е.С., Погодина А.В., Рычкова Л.В., Белькова Н.Л. Возможность таксономической идентификации бифидобактерий на основании различных вариабельных районов гена 16S рРНК. *Генетика.* 2020;56(8):904–914. DOI: 10.31857/s001667582008007x.
66. Sulaiman I., Wu B.G., Li Y., Scott A.S., Malecha P., Scaglione B. et al. Evaluation of the airway microbiome in nontuberculous mycobacteria disease. *Eur. Respir. J.* 2018;52(4):1800810. DOI: 10.1183/13993003.00810-2018.
67. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K., Freeman C.M., McCloskey L., Schmidt L.A. et al. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One.* 2011;6(2):e16384. DOI: 10.1371/journal.pone.0016384.

Информация об авторах

Орлова Елизавета Андреевна – аспирант, мл. науч. сотрудник, лаборатория эпидемиологически и социально значимых инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск, elizaveta.a.orlova@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2169-0242>

Огарков Олег Борисович – д-р мед. наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск, obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Колесникова Любовь Ильинична – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск, iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

(✉) **Орлова Елизавета Андреевна**, elizaveta.a.orlova@gmail.com

Поступила в редакцию 07.09.2023;
одобрена после рецензирования 22.09.2023;
принята к публикации 16.11.2023