



Состояние легочной микробиоты у мышей C57bl/6 в модели экспериментального туберкулеза

С. И. КАЮКОВА¹, А. Е. ПАНОВА², М. М. АВЕРБАХ¹, Б. В. НИКОНЕНКО¹, А. Н. ГРАЧЕВА²,
Н. И. КОМПАНЦЕВА², А. Л. БАЙРАКОВА², А. А. КАЗЮЛИНА², А. С. ВИНОКУРОВ²

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить динамику изменений в микробиоте легких у инбредных мышей C57BL/6 после аэрогенного инфицирования *M. tuberculosis* в модели экспериментального туберкулеза.

Материалы и методы. Настоящая работа выполнена на 20 самках мышей инбредной линии C57BL/6, массой 20–22 грамм, которые были заражены в аэрозольной камере Glas-Col (США) культурой *Mtb* вирулентного штамма H37Rv в дозе 400 КОЕ/легкое. Морфологическую и микробиологическую оценку состояния легких проводили до (день 0) ($n=5$) и через 7 ($n=5$), 30 ($n=5$) и 60 ($n=5$) дней после инфицирования. Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием теста ANOVA и Стьюдент t -теста.

Результаты. Через 7, 30 и 60 дней после аэрозолевого инфицирования *M. tuberculosis*, на фоне последовательных морфологических и микробиологических изменений, характерных для модели экспериментального туберкулеза, нами установлен дисбаланс бактериальной флоры в микробиоте легких. До заражения *Mtb* регистрировали скудный биотоп с преобладанием лактобацилл – *Lactobacillus murinus*, *Lactobacillus apodeme*. Через 7, 30 и 60 дней после инфицирования *Mtb* регистрировали последовательные изменения в виде увеличения количества и разнообразия бактериального сообщества. Наиболее показательными маркерами регистрируемого дисбаланса были: *Streptococcus thoralensis*, *Streptococcus acidominimus*, *Arthrobacter crystallopoietes*, *Staphylococcus hominis*, *Micrococcus luteus*.

Заключение. Туберкулезная инфекция является значимым фактором, воздействующим на состояние микробиоты легких. С увеличением длительности инфицирования *Mtb* в легких мышей C57BL/6 формируется дисбаланс бактериальной флоры, сопровождающийся характерным тканевым воспалением и нарастанием микобактериальной нагрузки.

Ключевые слова: микробиота, туберкулезная инфекция, инбредные мыши, патологические изменения легких

Для цитирования: Каюкова С. И., Панова А. Е., Авербах М. М., Никоненко Б. В., Грачева А. Н., Компанцева Н. И., Байракова А. Л., Казюлина А. А., Винокуров А. С. Состояние легочной микробиоты у мышей C57bl/6 в модели экспериментального туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 94–99. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-94-99>

State of the Lung Microbiota in C57bl/6 Mice in the Experimental Tuberculosis Model

KAYUKOVA S. I.¹, PANOVA A. E.², AVERBAKH M. M.¹, NIKONENKO B. V.¹, GRACHEVA A. N.²,
KOMPANTSEVA N. I.², BAYRAKOVA A. L.², KAZYULINA A. A.², VINOKUROVA A. S.²

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the changes in the lung microbiota in inbred C57BL/6 mice after aerogenic infection with *M. tuberculosis* in an experimental tuberculosis model.

Subjects and Methods. This study was carried out on 20 female mice of inbred line C57BL/6 weighing 20-22 grams which were infected in a Glas-Col aerosol chamber (USA) with the culture of *M. tuberculosis* of virulent strain H37Rv at the dose of 400 CFU/lung. Morphological and microbiological assessment of the lungs state was performed before (day 0) ($n=5$) and 7 ($n=5$), 30 ($n=5$) and 60 ($n=5$) days after the infection. The results obtained were subjected to statistical processing using ANOVA test and Student t -test.

Results. 7, 30, and 60 days after aerosol infection with *M. tuberculosis* against the background of successive morphological and microbiological changes typical of the experimental tuberculosis model, we established an imbalance of bacterial population in the lung microbiota. Before infection with *M. tuberculosis*, a scanty biotope was recorded with a predominance of lactobacilli – *Lactobacillus murinus*, *Lactobacillus apodeme*. 7, 30 and 60 days after infection with *M. tuberculosis*, consistent changes were recorded, such as increase in the number and diversity of the bacterial population. The most indicative markers of the recorded imbalance were: *Streptococcus thoralensis*, *Streptococcus acidominimus*, *Arthrobacter crystallopoietes*, *Staphylococcus hominis*, *Micrococcus luteus*.

Key words: microbiota, tuberculosis infection, inbred mice, pathological changes in the lungs

Conclusion. Tuberculosis infection is a significant factor affecting the state of the lung microbiota. With increased duration of the infection with *M. tuberculosis*, imbalance of the bacterial flora is formed in the lungs of C57BL/6 mice, accompanied by characteristic tissue inflammation and growing mycobacterial load.

For citations: Kayukova S. I., Panova A. E., Averbakh M. M., Nikonenko B. V., Gracheva A. N., Kompantseva N. I., Bayrakova A. L., Kazyulina A. A., Vinokurov A. S. State of the Lung Microbiota in C57bl/6 Mice in the Experimental Tuberculosis Model. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 2, pp. 94–99 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-94-99>

Для корреспонденции:

Никоненко Борис Владимирович
E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

Correspondence:

Boris V. Nikonenko
Email: boris.nikonenko52@gmail.com

Введение

До недавнего времени в профильной литературе часто встречалось утверждение о стерильности легких [3]. В настоящее время эта парадигма устарела, имеется достаточное количество публикаций, доказывающих обратное. Актуальным становится понятие «микробиота легких», обозначающее симбиотические взаимоотношения определенных видов микроорганизмов [5, 6, 8]. Состав микробиоты легких определяется балансом трех факторов: поступлением (иммиграцией) микробов в респираторные пути в процессе вдыхания, удалением (элиминацией) микробов из дыхательных путей с кашлем и коэффициентом колонизации микробов в зависимости от созданных условий в биотопе легких [9]. Изменения в микробиоте легких являются следствием дисбаланса названных факторов.

Туберкулез как тяжелое инфекционное заболевание, поражающее дыхательные пути, также влияет на состояние микробиоты легких [7]. Однако в клинических исследованиях сложно дифференцировать количественные и качественные изменения внутривидового состава микробиоценоза верхних и нижних дыхательных путей ввиду ограниченности и избирательности взятия биологического материала (мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, операционного материала). Поэтому экспериментальные исследования, посвященные влиянию *M. tuberculosis* на состояние легочной микробиоты и сопряженные с этим морфологические и микробиологические изменения, представляют несомненную научную актуальность и расширяют представления о патогенезе туберкулеза органов дыхания.

Цель исследования

Изучение динамики изменений в микробиоте легких у инбредных мышей C57BL/6 после аэрогенного инфицирования *M. tuberculosis* в модели экспериментального туберкулеза.

Материалы и методы

Настоящая работа выполнена на 20 самках мышей инбредной линии C57BL/6 питомника лабораторных животных ФГБНУ «ЦНИИТ». Мыши до и после заражения содержались в специальных вентилируемых шкафах.

Самки массой 20–22 грамма были заражены в аэрозольной камере Glas-Col (США) дозой 400 КОЕ/легкое. Количество микобактерий в небулайзере для получения нужной дозы заражения было отработано заранее, и реальная доза была определена посевом гомогенатов легких отдельных 5 мышей

на следующий день после заражения. Культура *Mtb* вирулентного штамма H37Rv была приготовлена заранее [10]. Временные интервалы для микробиологического и морфологического исследования легких были следующими: до инфицирования (день 0) ($n=5$), через 7 ($n=5$), 30 ($n=5$) и 60 ($n=5$) дней после инфицирования *M. tuberculosis*. Для морфологического исследования одно легкое каждой мыши помещали в 10% формалин. Из фиксированных образцов были приготовлены срезы и окрашены гематоксилин-эозином. Для микробиологического исследования другое легкое каждой мыши помещали в 2 мл фосфатного буфера и гомогенизировали. Серийные 10-кратные разведения наносили на чашки Петри с агаром Дюбо. Помещали в термостат при температуре 37°C, колонии подсчитывали через 18–20 дней.

Изучение состава микробиоты легких мышей проводили культуральным методом, с посевом на селективные и неселективные питательные среды и инкубированием их в аэробных и микроаэрофильных условиях. Посев 25 мкл гомогената из легких мышей проводили стандартным методом серийных разведений с последующим высевом на плотные питательные среды [2, 4]. Для исследования брали все полученные изоляты микроорганизмов и проводили их идентификацию с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF-MS) (Maldi Biotyper Microflex LT, Bruker, Германия). Чувствительность метода протеомного анализа, выполненного с помощью MALDI-TOF MS (времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией), в идентификации различных микроорганизмов относительно референс-метода секвенирования рибосомальной РНК высокая и составляет от 95,8% до 99,9%.

Количество микроорганизмов в 1 мл биологической пробы (суспензии) рассчитывали по методу Коха [1]. Далее проводили 10-кратные серийные разведения гомогената, помещали в чашки Петри с агаром Дюбо и помещали в термостат при температуре 37°C. Через 18–20 дней подсчитывали количество визуально наблюдаемых колоний и определяли соотношение КОЕ в легком. Статистическую обработку результатов проводили с помощью теста ANOVA и Студент t-теста.

Результаты исследования

Нами изучены результаты микробиологического исследования гомогената легких у мышей C57BL/6 до и после аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*. Установлено прогрессивное, статистически

значимое повышение КОЕ с увеличением длительности временного периода до, через 7, 30 и 60 дней после заражения было $(5.0 \pm 1.0) \times 10^3$; $(4.2 \pm 0.3) \times 10^5$ ($p=0.02$) и $(4.2 \pm 0.3) \times 10^5$ ($p=0.02$) (табл. 1).

Морфологическое исследование легких мышей C57BL/6 до аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis* – без особенностей (фото 1).

Мы изучали динамику КОЕ микобактерий в легких через 7 дней, 30 дней и 60 дней, но гистологическое исследование через 7 дней не проводили, поскольку через такой короткий срок никаких значимых изменений нет.

Через 30 дней после заражения *Mtb* выявляли располагающиеся преимущественно субплеврально очаги инфильтрации, четко отграниченные от окружающей неповрежденной легочной ткани. Очаги инфильтрации были представлены плотным скоплением мононуклеарных клеток с округлыми

Таблица 1. Результаты микробиологического исследования легких мышей C57BL/6 до и после аэрозольного заражения *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (КОЕ/легкое)

Table 1. Results of microbiological examination the lungs of C57BL/6 mice before and after aerosol challenge with *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (CFU/lung)

Время после заражения <i>M. tuberculosis</i>	Результаты микробиологического исследования гомогената легких (КОЕ/легкое), $M \pm SD$	Достоверность отличий
До заражения	Роста нет	–
Через 7 дней	$(5,0 \pm 1,0) \times 10^3$	–
Через 30 дней	$(4,2 \pm 0,3) \times 10^5$	с КОЕ 7 дней $p=0,02$
Через 60 дней	$(8,4 \pm 0,6) \times 10^5$	с КОЕ 7 дней $p=0,02$

Примечание. Статистический анализ был выполнен с использованием метода вариационной статистики ANOVA и *t*-теста Стьюдента с поправкой Бонферрони.

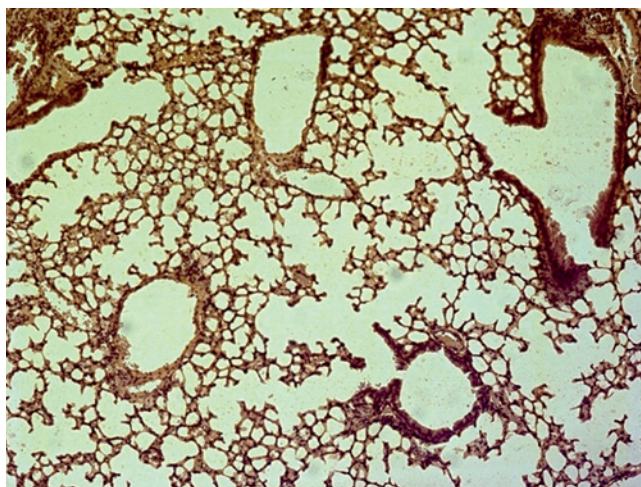


Фото 1. Микроскопическая картина ткани легкого незараженных мышей. Увеличение $\times 10$. Окраска гематоксилином и эозином

Photo 1. Microscopic appearance of the lung tissue of uninfected mice. Magnification $\times 10$. Stained by hematoxylin and eosin

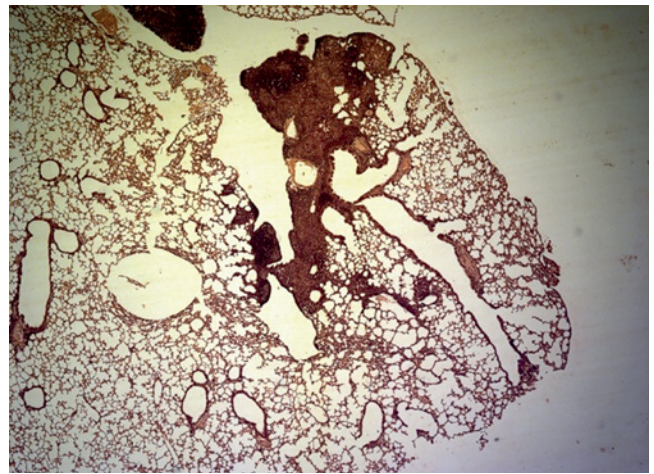


Фото 2. Микроскопическая картина ткани легкого мышей через 30 дней после аэрозольного инфицирования. Увеличение $\times 10$. Окраска гематоксилином и эозином

Photo 2. Microscopic appearance of the lung tissue of mice 30 days after aerosol infection. Magnification $\times 10$. Stained by hematoxylin and eosin

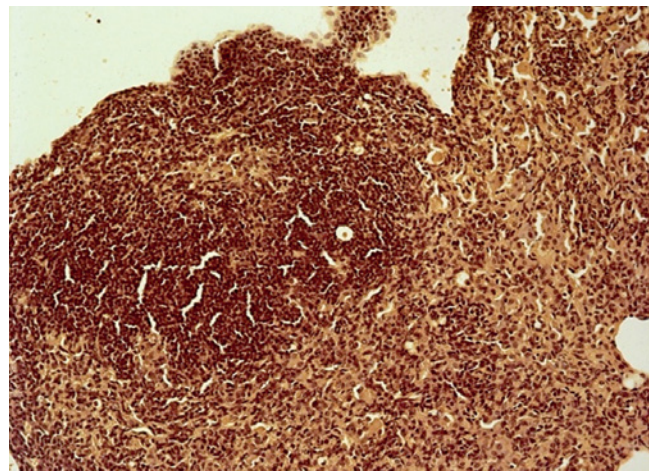


Фото 3. Микроскопическая картина ткани легкого через 30 дней после заражения. Увеличение $\times 20$. Окраска гематоксилином и эозином

Photo 3. Microscopic appearance of the lung tissue 30 days after infection. Magnification $\times 20$. Stained by hematoxylin and eosin

ядрами, незначительным количеством эпителиоидных мононуклеаров, имеющих ядра более вытянутой формы, и окружением ателектатических участков ткани легкого. Межальвеолярные перегородки в этих участках были несколько утолщены за счет набухания ткани и инфильтрации мононуклеарами. Вне зон описанных патологических изменений ткань легких была без изменений (фото 2, 3).

Через 60 дней после аэрозольного инфицирования *Mtb* выявляли плотные очаги инфильтрации легочной ткани с мононуклеарами, окруженные ателектатическими участками, в которых отмечали небольшие диффузно расположенные «гнездные» скопления пенистых макрофагов (фото 4, 5).

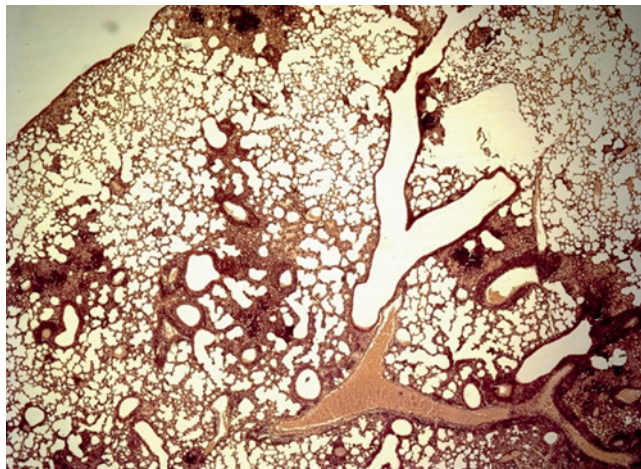


Фото 4. Микроскопическая картина ткани легкого через 30 дней после аэрозольного инфицирования. Увеличение $\times 2,5$.

Окраска гематоксилином и эозином

Photo 4. Microscopic appearance of the lung tissue 30 days after aerosol infection. Magnification $\times 2,5$.

Stained by hematoxylin and eosin

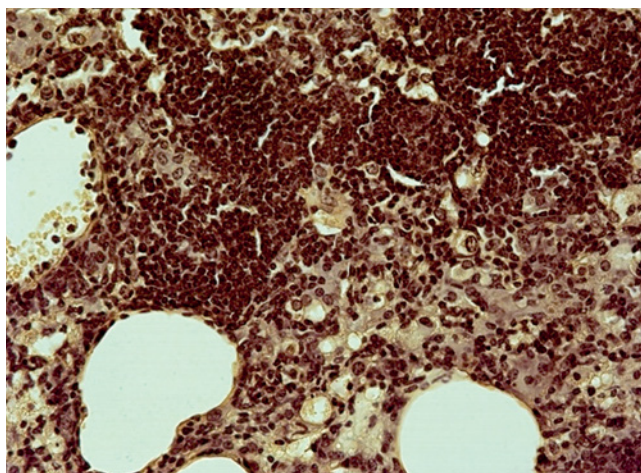


Фото 5. Микроскопическая картина ткани легкого через 60 дней после заражения мышей. Увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

Увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

Photo 5. Microscopic appearance of the lung tissue 60 days after infection in mice. Magnification $\times 40$.

Stained by hematoxylin and eosin

Нами изучены результаты оценки микробиоты легких мышей до и после аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis*. В группе незараженных мышей у одной из пяти не было обнаружено флоры, у других выявлены лактобациллы (*Lactobacillus murinus*, *Lactobacillus apodeme*) в количестве от 4×10^2 до 4×10^6 КОЕ, *Enterococcus faecalis* и *Bacillus oceanisedimints*. Через 7 дней после инфицирования число и разнообразие различных представителей бактериальной флоры значительно увеличивается. Появляются стрептококки четырех видов (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus thoraltensis*, *Streptococcus acidominimus*, *Streptococcus mitis*), *Redenbacher*

pneumotropicus, *Arthrobacter crystallopoietes*. Через 30 дней после инфицирования состояние легочной микробиоты соответствует таковому до заражения *Mtb*, с меньшими количественными показателями бактериального сообщества. Через 60 дней после заражения наблюдали максимальное количественное и качественное увеличение и разнообразие представителей легочного биотопа, с идентификацией стафилококков двух видов (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*), стрептококков и микрококков (*Micrococcus luteus*).

Таким образом, у мышей C57BL/6 в модели экспериментального туберкулеза имеется последовательное изменение микробиоты легких. До аэрозольного заражения *M. tuberculosis* легочный микробиоценоз характеризуется скудным количеством и однообразием бактериальной флоры. Однако через 7, 30

Таблица 2. Динамика изменения легочной микробиоты у мышей C57BL/6 до и после аэрозольного заражения *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (КОЕ/мл)

Table 2. Changes in the lung microbiota in C57BL/6 mice before and after aerosol infection with *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (CFU/ml)

Дата исследования	Номер животного	Вид выделенного микроорганизма	КОЕ/мл
До заражения	1	Роста микроорганизмов не получено	–
	2	<i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Lactobacillus apodemi</i>	$4,0 \times 10^6$ $4,0 \times 10^6$
	3	<i>Lactobacillus murinus</i>	$4,0 \times 10^6$
	4	<i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	$4,0 \times 10^2$ $2,0 \times 10^2$
	5	<i>Bacillus oceanisediminis</i>	$4,0 \times 10^6$
Через 7 дней	6	<i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus thoraltensis</i>	$4,0 \times 10^6$ $4,0 \times 10^2$ $4,0 \times 10^4$
	7	<i>Arthrobacter crystallopoietes</i>	$1,2 \times 10^4$
	8	<i>Streptococcus thoraltensis</i> , <i>Streptococcus acidominimus</i> , <i>Lactobacillus garvicae</i>	$8,0 \times 10^4$ $8,0 \times 10^6$ $4,0 \times 10^2$
	9	<i>Redenbacher pneumotropicus</i>	$4,0 \times 10^2$
	10	<i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Lactobacillus aposemi</i> , <i>Streptococcus mitis</i>	$4,0 \times 10^2$ $4,0 \times 10^4$ $1,0 \times 10^2$
Через 30 дней	11	<i>Lactobacillus murinus</i>	$4,0 \times 10^2$
	12	<i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Micrococcus luteus</i>	$4,0 \times 10^2$ $8,0 \times 10^2$
	13	<i>Lactobacillus murinus</i>	$4,0 \times 10^2$
	14	<i>Lactobacillus murinus</i>	$4,0 \times 10^2$
	15	<i>Arthrobacter crystallopoietes</i>	$8,0 \times 10^2$
Через 60 дней	16	<i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Penibacillus phoenicis</i>	$4,0 \times 10^2$ $1,0 \times 10^2$ $2,0 \times 10^2$
	17	<i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	$2,0 \times 10^1$ $2,0 \times 10^2$
	18	<i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Lactobacillus aposemi</i>	10^1 $1,0 \times 10^2$
	19	<i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Lactobacillus aposemi</i> , <i>Streptococcus thoraltensis</i> , <i>Micrococcus luteus</i>	$4,0 \times 10^2$ 10^1 10^1 10^1 $2,0 \times 10^2$
	20	<i>Streptococcus mitis</i>	$3,0 \times 10^2$

Заключение

и 60 дней после инфицирования *Mtb* регистрировали последовательные изменения в виде увеличения количества и разнообразия бактериального сообщества. Наиболее показательными маркерами регистрируемого дисбаланса были: *Streptococcus thoralensis*, *Streptococcus acidominimus*, *Arthrobacter crystallopoietes*, *Staphylococcus hominis*, *Micrococcus luteus* (табл. 2).

Туберкулезная инфекция является значимым фактором, воздействующим на состояние микробиоты легких. С увеличением длительности инфицирования *Mtb* в легких мышей C57BL/6 формируется дисбаланс бактериальной флоры, сопровождающийся характерным тканевым воспалением и нарастанием микобактериальной нагрузки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Есаулов А. С., Митрофанова Н. Н., Мельников В. Л. Бактериологический метод лабораторной диагностики: учеб. пособие. – Пенза: ПГУ, 2015. – С. 84.
2. Павлинова Е. Б., Мингаирова А. Г., Сафонова Т. И., Киришина И. А., Закирова З. А., Корнеева Т. Ю., Шевлякова А. А., Лапунова Т. Я., Архипова О. П., Власенко Н. Ю., Полянская Н. А., Савченко О. А., Демченко В. И. Клиническое значение микробиоты легких и эффективность ингаляционной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 68–75. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-68-75>
3. Похиленко В. Д. Как микробиом легких борется с бактериальной и вирусной инфекцией. – Чебоксары, 2020. – С. 69.
4. Beck J. M., Young V. B., Huffnagle G. B. The microbiome of the lung // *Transl. Res.* – 2012. – Vol. 160, № 4. – P. 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.005>
5. Dickson R. P., Erb-Downward J. R., Freeman C. M., McCloskey L., Beck J. M., Huffnagle G. B., Curtis J. L. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted Island model of lung biogeography // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. Vol. 12, № 6 – P. 821–30. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-029OC>
6. Evsyutina Yu., Komkova I., Zolnikova O., Tkachenko P., Ivashkin V. Lung microbiome in healthy and diseased individuals // *World J. Respirol.* – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 39–47. <https://doi.org/10.5320/wjr.v7.i2.39>
7. Honga B.-Y., Maulénb N. P., Adamic A. J., Granados H., Balcells M. E., Cervantes J. Microbiome Changes during Tuberculosis and Antituberculous Therapy // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 915–926. <https://doi.org/10.1128/CMR.00096-15>
8. Jarchum I., Pamer E. G. Regulation of innate and adaptive immunity by the commensal microbiota // *Curr. Opin. Immunol.* – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 353–360.
9. Lighthart B. Mini-review of the concentration variations found in the alfresco atmospheric bacterial populations // *Aerobiologia.* – 2000. – Vol. 16. – P. 7–16.
10. Nikonenko B. V., Samala R., Einck L., Nacy C. A. Rapid, simple in vivo screen for new drugs active against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, № 12. – P. 4550–4555.
1. Esaulov A. S., Mitrofanova N. N., Melnikov V. L. *Bakteriologicheskii metod laboratornoy diagnostiki: ucheb. posobiye.* [Bacteriologic methods of the laboratory diagnostics. Handbook]. Penza, PGU Publ., 2015, p. 84.
2. Pavlinova E. B., Mingairova A. G., Safonova T. I., Kirshina I. A., Zakirova Z. A., Korneeva T. Yu., Shevlyakova A. A., Lapunova T. Ya., Arkhipova O. P., Vlasenko N. Yu., Polyanskaya N. A., Savchenko O. A., Demchenko V. I. Clinical significance of lung microbiota and efficiency of the inhaled antibacterial therapy of cystic fibrosis in children. *Ros. Vest. Perinatal. I Pediatr.*, 2019, vol. 64, no. 1, pp. 68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-68-75>
3. Pokhilenko V. D. *Kak mikrobiom legkikh boretsya s bakterialnoy i virusnoy infektsiyey.* [How the lung microbiome fights against bacterial and viral infection]. Cheboksary, 2020, p. 69.
4. Beck J. M., Young V. B., Huffnagle G. B. The microbiome of the lung. *Transl. Res.*, 2012, vol. 160, no. 4, pp. 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.005>
5. Dickson R. P., Erb-Downward J. R., Freeman C. M., McCloskey L., Beck J. M., Huffnagle G. B., Curtis J. L. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted Island model of lung biogeography. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 6, pp. 821–30. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-029OC>
6. Evsyutina Yu., Komkova I., Zolnikova O., Tkachenko P., Ivashkin V. Lung microbiome in healthy and diseased individuals. *World J. Respirol.*, 2017, vol. 7, no. 2, pp. 39–47. <https://doi.org/10.5320/wjr.v7.i2.39>
7. Honga B.-Y., Maulénb N. P., Adamic A. J., Granados H., Balcells M. E., Cervantes J. Microbiome Changes during Tuberculosis and Antituberculous Therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, 2016, vol. 29, no. 4, pp. 915–926. <https://doi.org/10.1128/CMR.00096-15>
8. Jarchum I., Pamer E. G. Regulation of innate and adaptive immunity by the commensal microbiota. *Curr. Opin. Immunol.*, 2011, vol. 23, no. 3, pp. 353–360.
9. Lighthart B. Mini-review of the concentration variations found in the alfresco atmospheric bacterial populations. *Aerobiologia*, 2000, vol. 16, pp. 7–16.
10. Nikonenko B. V., Samala R., Einck L., Nacy C. A. Rapid, simple in vivo screen for new drugs active against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, vol. 48, no. 12, pp. 4550–4555.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Central
Tuberculosis Research Institute
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Каюкова Светлана Ивановна

Доктор медицинских наук, отдел иммунологии
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

Авербах Михаил Михайлович

Доктор медицинских наук, профессор,
отдел иммунологии
E-mail: a0071amm50@mail.ru

Никоненко Борис Владимирович

Доктор медицинских наук, иммунологии
E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4

Панова Анна Евгеньевна

Кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией
микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических
методов исследования
E-mail: anna_panova@bk.ru

Грачева Александра Николаевна

Врач бактериолог

Компанцева Наталья Игоревна

Врач клинической лабораторной диагностики

Байракова Александра Львовна

Научный сотрудник

Казюлина Анастасия Александровна

Младший научный сотрудник

Винокуров Анатолий Сергеевич

Младший научный сотрудник

Sveltana I. Kayukova

Doctor of Medical Sciences, Immunology Department
Email: kajukovalnp@gmail.com

Mikhail M. Averbakh

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Immunology Department
Email: a0071amm50@mail.ru

Boris V. Nikonenko

Doctor of Medical Sciences, Immunology Department
Email: boris.nikonenko52@gmail.com

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health, Moscow
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473

Anna E. Panova

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory
of Microbiology, Virology and Molecular Biological
Research Methods
Email: anna_panova@bk.ru

Aleksandra N. Gracheva

Bacteriologist

Natalya I. Kompantseva

Physician of Clinical Diagnostics Laboratory

Aleksandra L. Bayrakova

Researcher

Anastasia A. Kazyulina

Junior Researcher

Anatoly S. Vinokurov

Junior Researcher

Поступила 01.03.2023

Submitted as of 01.03.2023