

Микробиота бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой: сегодня и 20 лет назад

И.А. Фёдоров, О.Г. Рыбакова, Е.А. Горева

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести анализ микробиоты нижних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от тяжести, периода заболевания и воспалительного фенотипа, а также сравнить полученные данные по спектру микробиоты с результатами исследования, полученными 20 лет назад.

Дизайн: исследование организовано по типу поперечного среза.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 66 детей с БА в возрасте от 6 до 18 лет. Микробиоту бронхиального дерева каждого участника изучали путем бактериологического исследования образцов индуцированной мокроты, некоторым детям проводили цитологическое исследование индуцированной мокроты (n = 36).

Статистический анализ полученных результатов выполняли при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0. Оценку различий между группами по качественным признакам проводили с применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Преобладающей флорой нижних дыхательных путей у детей с БА явились бактерии рода *Streptococcus* (66,7%), *Staphylococcus* (33,3%) и *Neisseria* (30,3%). Не было выявлено значимых различий в спектре микрофлоры бронхиального дерева в зависимости от периода (обострения/ремиссии) и тяжести течения заболевания.

При анализе спектра микробиоты в зависимости от воспалительного фенотипа было выявлено, что во всех образцах мокроты у пациентов с нейтрофильным воспалительным фенотипом высевались бактерии рода *Streptococcus*, и в 25% случаев — *Streptococcus pneumoniae*. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом чаще высевались бактерии рода *Staphylococcus* (75,0%), в частности *Staphylococcus aureus* (62,5%).

При анализе спектра микрофлоры во временном аспекте оказалось, что 20 лет назад в 41,2% образцов мокроты роста микрофлоры не было. Значимо реже отмечался рост бактерий рода *Streptococcus* и, в частности, *Str. pneumoniae*, бактерии рода *Staphylococcus* высевались с такой же частотой, как и сейчас.

Заключение. Взаимосвязь между БА и микробиотой дыхательных путей является сложной и неоднозначной. Выявленные закономерности показывают, что степень тяжести БА и период заболевания не влияют на спектр микрофлоры, однако были выявлены статистически значимые различия в зависимости от воспалительного фенотипа.

Поскольку фенотипы астмы представляют собой иммунологические и физико-химические особенности слизистой оболочки нижних дыхательных путей, то, возможно, благодаря этому они избирательно влияют на рост микробов в просвете дыхательных путей, а также на их биогеографию, что, в свою очередь, определяет течение БА и ответ на проводимую терапию.

Ключевые слова: бронхиальная астма, микробиота дыхательных путей, воспалительный фенотип, дети.

Вклад авторов: Фёдоров И.А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, утверждение рукописи для публикации; Рыбакова О.Г., Горева Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г., Горева Е.А. Микробиота бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой: сегодня и 20 лет назад. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 25–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-25-30

Microbiota of Bronchial Tree in Children with Bronchial Asthma: today and 20 years ago

I.A. Fedorov, O.G. Rybakova, E.A. Goreva

South Ural State Medical University; 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

ABSTRACT

Study Objective: To analyze the microbiota of the lower respiratory tract in children with bronchial asthma, depending on the severity, period of the disease and inflammatory phenotype, as well as to compare the obtained data on the microbiota with the data obtained two decades ago.

Study Design: The study is organized in a cross-sectional manner.

Materials and Methods. The study involved 66 children with bronchial asthma aged 6 to 18 years old. All participants had their microbiota of the bronchial tree studied by bacteriological examination of induced sputum samples; in some children, the cytology of induced sputum was analyzed (n = 36).

Фёдоров Игорь Анатольевич (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 4305-6948. <https://orcid.org/0000-0002-2239-0121>. E-mail: ifedorov@mail.ru

Рыбакова Ольга Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Рылеева, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 1334-6396. <https://orcid.org/0000-0002-6699-8243>. E-mail: gallo53@mail.ru

Горева Елена Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии им. Н.С. Тюринной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 5352-8498. E-mail: drgoreva@yandex.ru



Statistical analysis was performed using Statistica 10.0. Intergroup differences in qualitative parameters were evaluated using χ^2 and Fisher's exact test. Statistically significant changes were $p < 0.05$.

Study Results. The predominant flora of the lower respiratory tract in children with bronchial asthma was *Streptococcus* spp. (66.7%), *Staphylococcus* spp. (33.3%) and *Neisseria* spp. (30.3%). There were no significant differences in the spectrum of the microflora of the bronchial tree depending on the period (exacerbation/remission) and the severity of the disease.

When analysing the spectrum of the microbiota depending on the inflammatory phenotype, it was found that all sputum samples from patients with neutrophilic inflammatory phenotype were inoculated with *Streptococcus* spp., and in 25% of cases it was *Streptococcus pneumoniae*. In patients with an eosinophilic inflammatory phenotype, most common was *Staphylococcus* spp. (75.0%), in particular *Staphylococcus aureus* (62.5%).

When analysing the spectrum of microflora in a temporal aspect, it turned out that 20 years ago 41.2% of sputum samples did not demonstrate microflora growth. The growth of *Streptococcus* spp. and, in particular, *Streptococcus pneumoniae*, was significantly less frequent, *Staphylococcus* spp. were shown with the same frequency as now.

Conclusion. The relationship between bronchial asthma and airway microbiota is complex and controversial. The revealed patterns show that the severity of bronchial asthma and the period of the disease do not affect the spectrum of microflora; however, statistically significant differences were found depending on the inflammatory phenotype.

Since asthma phenotypes are immunological and physical-chemical characteristics of the mucous membrane of lower respiratory tract, this may be the reason for their selective impact of the microbial growth in respiratory tract, and on their biogeography, thus impacting the course and management of bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, respiratory tract microbiota, inflammatory phenotype, children.

Contributions: Fedorov, I.A. — study design, obtaining data for analysis, approval of the manuscript for publication; Rybakova, O.G. and Goreva, E.A. — review of thematic publications, statistical data analysis, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Fedorov I.A., Rybakova O.G., Goreva E.A. Microbiota of Bronchial Tree in Children with Bronchial Asthma: today and 20 years ago. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 25–30. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-25-30

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет направлены на глубинное изучение микробиома различных областей тела человека [1–3]. Нижние дыхательные пути здоровых людей не только нестерильны, но и характеризуются собственным, уникальным по составу сообществом микроорганизмов, отличным от микробиоты других областей организма человека. Группы микроорганизмов, населяющих нас, играют важную роль в поддержании здоровья: формируют локальный и системный иммунитет, препятствуют патологической колонизации условно-патогенной и патогенной флорами.

Определение биогеографии бактериальных популяций, а также их количественная и видовая идентификация в среде обитания являются одним из приоритетных направлений для понимания взаимоотношений между бактериями и организмом-хозяином в норме и при развитии патологии [1–3]. По данным уже проведенных исследований, наиболее часто встречающимися микроорганизмами, колонизирующими бронхиальное дерево у здоровых добровольцев, являются бактерии рода *Streptococcus*, *Rothia*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Proteus*, *Haemophilus* [4–7].

Что касается пациентов с бронхиальной астмой (БА), то, по данным разных исследователей, в составе флоры у них преобладают *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Actinomyces*, *Campylobacter* и *Leptotrichia* [8–11]. На первый взгляд, спектр бактерий и у здорового человека и у пациента с БА примерно одинаковый. Поэтому остаются открытыми вопросы: как меняется микробиота при БА? что первично, а что вторично? микрофлора ли приводит к изменениям в слизистой оболочке бронхиального дерева, или формирование определенного воспалительного фенотипа служит изменению спектра и количества популяций микроорганизмов?

Цель исследования: провести анализ микробиоты нижних дыхательных путей у детей с БА в зависимости от тяжести, периода заболевания и воспалительного фенотипа, а также сравнить полученные данные по спектру микробиоты с результатами исследования, полученными 20 лет назад.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в 2020 году, в нем приняли участие 66 детей с БА в возрасте от 6 до 18 лет: легкая БА — 38 пациентов, среднетяжелая БА — 12 пациентов, тяжелая БА — 16 пациентов. Дети находились на обследовании в аллергологическом отделении ГАУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 г. Челябинска. Изучение микробиоты респираторного тракта всех участников проводили путем бактериологического исследования образцов индуцированной мокроты [12]. У некоторых детей ($n = 36$) в зависимости от клеточного состава мокроты были определены воспалительные фенотипы [12].

Критерии исключения: перенесенная в течение предшествующего месяца респираторная инфекция, прием антибактериальных препаратов в течение 3 предшествующих исследованию месяцев.

Анализ полученных результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0. Оценку различий между группами по качественным признакам выполняли с применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

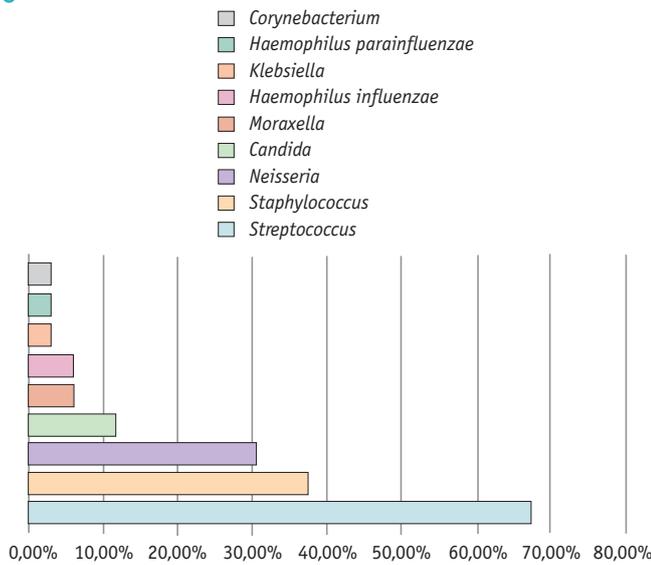
РЕЗУЛЬТАТЫ

При бактериологическом исследовании индуцированной мокроты у детей с БА были выявлены представители рода грибов и 9 родов бактерий. Среди всех выявленных микроорганизмов преобладали бактерии рода *Streptococcus* (66,7%), *Staphylococcus* (33,3%) и *Neisseria* (30,3%). Практически у каждого пациента обнаруживались бактериальные или бактериально-грибковые ассоциации. Спектр микробиоты дыхательных путей у детей с БА представлен на рисунке.

В соответствии с целью исследования был проведен анализ микробиоты респираторного тракта в зависимости от тяжести БА, данные которого представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, при легкой БА и тяжелой БА часто определялись бактерии рода *Streptococcus* и *Staphylococcus* в отличие от случаев среднетяжелой БА.

Рис. Спектр микробиоты нижних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой
Fig. Lower respiratory tract microbiota in children with bronchial asthma



Из таблицы 2 видно, что значимых различий в частоте выявляемости бактерий и их спектра в разные периоды заболевания не было.

В исследовании был проведен цитологический анализ индуцированной мокроты некоторых детей (n = 36). В соответствии с воспалительным фенотипом пациенты с БА были разделены на подгруппы (табл. 3). За основу деления на фенотипы были взяты данные J.L. Simpson и соавт.: эозинофильный

воспалительный фенотип (эозинофилы > 1% в индуцированной мокроте), нейтрофильный воспалительный фенотип (нейтрофилы > 61%), малогранулоцитарный воспалительный фенотип (эозинофилы и нейтрофилы в пределах нормы) [13].

Как видно из таблицы 3, во всех образцах мокроты у пациентов с нейтрофильным воспалительным фенотипом высевались бактерии рода *Streptococcus*, и в 25% случаев — *Str. pneumoniae*. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом чаще, чем у детей с нейтрофильным и малогранулоцитарным воспалительными фенотипами, высевались бактерии рода *Staphylococcus* (75,0%), в частности *Staphylococcus aureus* (62,5%). У детей с эозинофильным воспалительным фенотипом при бактериологическом исследовании мокроты во всех образцах выявлялись ассоциации бактерий (2 или 3 представителя бактериальной флоры).

Полученные данные актуальны, так как в детском возрасте преобладающим фенотипом БА является именно эозинофильный [14–17]. Результаты исследования согласуются с данными некоторых иностранных ученых, отмечающих связь между микробиотой нижних дыхательных путей и воспалительным фенотипом БА [18–21].

Воспалительный фенотип влиял на частоту встречаемости патогенных бактерий и их распространенность в нижних дыхательных путях. Различия в составе микрофлоры нижних дыхательных путей могут оказывать влияние на антимикробную терапию и чувствительность к стероидной терапии, а также повышать риск возникновения микробно-воспалительных заболеваний легких [18–21].

Двадцать лет назад коллектив кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной проводил подобное исследование по определению спектра микрофлоры у детей со средне-тяжелой и тяжелой БА [22]. Нам представилась возможность

Таблица 1 / Table 1

Распределение микробиоты респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от степени тяжести заболевания
Respiratory tract microbiota distribution in children with bronchial asthma (BA) depending on the severity of disease

Микрофлора / Microflora	Легкая БА / Mild BA (n = 38)		Среднетяжелая БА / Moderate BA (n = 12)		Тяжелая БА / Severe BA (n = 16)		P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Роста нет / No growth	4	10,5	2	16,7	2	12,5	P > 0,05
Положительный рост / Growth	34	89,5	10	83,3	14	87,5	P > 0,05
В том числе / Including							
Бактерии рода <i>Streptococcus</i> / <i>Streptococcus</i> spp.	26	68,4	4	33,3	14	87,5	P _{I-II} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	26,3	–	–	4	25,0	P _{I-II} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	36,8	–	–	8	50,0	P _{I-II} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
Бактерии рода <i>Neisseria</i> / <i>Neisseria</i> spp.	10	26,3	6	50,0	4	25,0	P > 0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	10,5	–	–	–	–	P > 0,05
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	5,3	2	16,7	–	–	P > 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	–	–	–	2	12,5	P > 0,05
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	5,3	2	16,7	–	–	P > 0,05
<i>Corynebacterium</i>	2	5,3	–	–	–	–	P > 0,05
<i>Candida albicans</i>	6	15,8	2	16,7	–	–	P > 0,05

Особенности микробиоты респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой (БА)
в зависимости от периода заболевания

Respiratory tract microbiota in children with bronchial asthma (BA) depending on the period of disease

Микрофлора / Microflora	Обострение БА / BA exacerbation (n = 20)		БА вне обострения / BA remission (n = 46)		P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Роста нет / No growth	2	10,0	6	13,0	P > 0,05
Положительный рост / Growth	18	90,0	40	87,0	P > 0,05
<i>В том числе / Including</i>					
Бактерии рода <i>Streptococcus</i> / <i>Streptococcus</i> spp.	14	70,0	30	65,2	P > 0,05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	10,0	12	26,1	P > 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	30,0	16	34,8	P > 0,05
Бактерии рода <i>Neisseria</i> / <i>Neisseria</i> spp.	8	40,0	12	26,1	P > 0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i>	–	–	4	8,7	P > 0,05
<i>Haemophilus influenzae</i>	–	–	4	8,7	P > 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	10,0	–	–	P > 0,05
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	–	–	2	4,3	P > 0,05
<i>Corynebacterium</i>	–	–	2	4,3	P > 0,05
<i>Candida albicans</i>	2	10,0	6	13,0	P > 0,05

Распределение микрофлоры в зависимости от воспалительного фенотипа
у детей с бронхиальной астмой

Microflora distribution depending on an inflammatory phenotype in children with bronchial asthma

Микрофлора / Microflora	Эозинофильный фенотип / Eosinophilic phenotype (n = 16)		Нейтрофильный фенотип / Neutrophilic phenotype (n = 16)		Малогранулоцитарный фенотип / Granulocytic phenotype (n = 4)		P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Роста нет / No growth	–	–	–	–	2	50,0	P _{I-III} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
Положительный рост / Growth	16	100,0	16	100,0	2	50,0	P _{I-III} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
<i>В том числе / Including</i>							
Бактерии рода <i>Streptococcus</i> / <i>Streptococcus</i> spp.	12	75,0	16	100,0	2	50,0	P _{II-III} < 0,05
<i>В том числе / Including</i>							
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	–	–	4	25,0	–	–	P _{I-II} < 0,05 P _{II-III} < 0,05
Бактерии рода <i>Staphylococcus</i> / <i>Staphylococcus</i> spp.	12	75,0	4	25,0	–	–	P _{I-II} < 0,05 P _{I-III} < 0,05
<i>В том числе / Including</i>							
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	62,5	4	25,0	–	–	P _{I-II} < 0,05 P _{I-III} < 0,05
Бактерии рода <i>Neisseria</i> / <i>Neisseria</i> spp.	8	50,0	12	75,0	2	50,0	P > 0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	12,5	2	12,5	–	–	P > 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	12,5	–	–	–	–	P > 0,05
Бактерии рода <i>Corynebacterium</i> / <i>Corynebacterium</i> spp.	2	12,5	–	–	–	–	P > 0,05
<i>Candida albicans</i>	2	12,5	–	–	–	–	P > 0,05

Микробиом респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой (БА) во временном аспекте
Respiratory tract microbiota in children with bronchial asthma (BA) on a temporal aspect

Микрофлора / Microflora	БА, 2000 год / BA, 2000 (n = 97)		БА, 2020 год / BA, 2020 (n = 66)		P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Роста нет / No growth	40	41,2	8	12,1	p < 0,05
Положительный рост / Growth	57	58,8	58	87,9	p < 0,05
Бактерии рода <i>Streptococcus</i> / <i>Streptococcus</i> spp.	14	14,4	22	33,3	p < 0,05
<i>В том числе / Including</i>					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2,1	14	21,2	p < 0,05
Бактерии рода <i>Staphylococcus</i> / <i>Staphylococcus</i> spp.	19	19,6	24	36,4	P < 0,05
<i>В том числе / Including</i>					
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	9,3	22	33,3	p < 0,05
<i>Candida albicans</i>	12	12,4	8	12,1	P > 0,05
Бактериальные/бактериально- грибковые ассоциации / Bacterial/ bacterial and fungal associations	8	8,2	52	78,8	p < 0,05

сравнить современные данные по микробиоте с полученными ранее (табл. 4).

В представленной таблице обращает на себя внимание, что 20 лет назад в 41,2% образцов мокроты роста микрофлоры не было, значимо реже отмечался рост бактерий рода *Streptococcus* и, в частности, *Str. pneumoniae*, а также бактерий рода *Staphylococcus* и, в частности, *St. aureus*. Грибы *Candida albicans* высевались с такой же частотой, как и сейчас. Возможно, разница в составе микрофлоры нижних дыхательных путей у детей с БА тогда и сейчас связана с меняющимися условиями окружающей среды и спектром препаратов, используемых при лечении респираторной патологии.

В настоящее время активно продвигается гипотеза эпителиального барьера, в которой говорится, что действие детергентов, табака, озона, выхлопных газов дизельного топлива, наночастиц микропластика, протеазных ферментов аллергенов влияет на целостность эпителиального барьера. Биологические и химические воздействия окружающей среды нарушают физическую целостность барьера, разрушают белки плотных межклеточных соединений, вызывая эпителиальные цитокиновые ответы — синтез IL-25, IL-33 и тимического стромального лимфопоэтина, что еще больше увеличивает проницаемость эпителиального барьера, приводит к хроническому воспалительному процессу на уровне слизистой оболочки бронхиального дерева и к изменению биогеографии и спектра микробиома [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования, преобладающей флорой нижних дыхательных путей у детей с БА явились бактерии рода *Streptococcus* (66,7%), *Staphylococcus* (33,3%) и *Neisseria* (30,3%). Практически у каждого пациента обнаруживались

бактериальные или бактериально-грибковые ассоциации. Не было выявлено значимых отличий в спектре микрофлоры бронхиального дерева в зависимости от периода (обострения/ремиссии) и тяжести течения заболевания.

Однако при анализе спектра микрофлоры в зависимости от воспалительного фенотипа БА были выявлены следующие закономерности: во всех образцах мокроты у пациентов с нейтрофильным воспалительным фенотипом высевались бактерии рода *Streptococcus*, и в 25% случаев — *Str. pneumoniae*. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом чаще, чем у детей с нейтрофильным и малогранулоцитарным воспалительными фенотипами, высевались бактерии рода *Staphylococcus* (75,0%), в частности *St. aureus* (62,5%).

При анализе спектра микрофлоры во временном аспекте оказалось, что 20 лет назад в 41,2% образцах мокроты роста микрофлоры не было, значимо реже отмечался рост бактерий рода *Streptococcus* и рода *Staphylococcus*, грибы *Candida albicans* высевались с такой же частотой, как и сейчас.

Взаимосвязь между воспалительными фенотипами астмы и микробиотой дыхательных путей является сложной и неоднозначной. Фенотипы астмы определяются иммунологическими и физико-химическими различиями в слизистой оболочке, эпителиальном барьере нижних дыхательных путей, поэтому в зависимости от фенотипа происходит избирательное влияние на рост микробов в просвете дыхательных путей и их расселение. В итоге увеличивается количество определенных респираторных патогенов и/или истощаются комменсальные популяции. Таким образом, дальнейшие исследования в этих направлениях помогут прогнозировать течение заболеваний дыхательных путей, ответ на лечение и риск побочных эффектов от проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В. и др. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье. *Лечащий врач*. 2019; 5: 88–92. [Astafieva N.G., Kobzev D.Yu., Gamova I.V.

et al. The role of respiratory tract microbiome in respiratory health. *Lechaschi Vrach*. 2019; 5: 88–92. (in Russian)]
 2. Федосенко С.В., Огородова Л.М., Карнаушкина М.А. и др. Состав сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоро-

- вых лиц и больных бронхиальной астмой. Вестник ПAMH. 2014; 3–4: 71–6. [Fedosenko S.V., Ogorodova L.M., Karnauskina M.A. et al. The Airways Microbial Community Composition in Healthy Individuals and Bronchial Asthma Patients. *Ann. Russ. Acad. Med. Sci.* 2014; 3–4: 71–76. (in Russian)]
3. Man W.H., de Steenhuijsen Piters W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15(5): 259–70. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14
 4. Goldman D.L., Chen Z., Shankar V. et al. Lower airway microbiota and mycobacteria in children with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(2): 808–11.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.018
 5. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010; 5(1): e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578
 6. Turek E.M., Cox M.J., Hunter M. et al. Airway microbial communities, smoking and asthma in a general population sample. *EBioMedicine.* 2021; 103538. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103538
 7. Wypych T.P., Wickramasinghe L.C., Marsland B.J. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat. Immunol.* 2019; 20(10): 1279–90. DOI: 10.1038/s41590-019-0451-9
 8. Sokolowska M., Frei R., Lunjani N. et al. Microbiome and asthma. *Asthma Res. Pract.* 2018; 4: 1. DOI: 10.1186/s40733-017-0037-y
 9. Huang Y.J., Nariya S., Harris J. M. et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(4): 874–84. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.044
 10. Carr T.F., Alkatib R., Kraft M. Microbiome in Mechanisms of Asthma. *Clin. Chest Med.* 2019; 40(1): 87–96. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.10.006
 11. Goleva E., Jackson L.P., Harris J.K. et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(10): 1193–201. DOI: 10.1164/rccm.201304-0775OC
 12. Федоров И.А., Рыбакова О.Г., Степанов О.Г. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения. *Человек. Спорт. Медицина.* 2017. 17(1): 28–35. [Fedorov I.A., Rybakova O.G., Stepanov O.G. Diagnosed Bronchial Asthma in Children with Known Episodes of Acute Bronchitis at an Early Age: Evidence Based on Ten Years of Experience. *Human. Sport. Medicine.* 2017; 17(1): 28–35. (in Russian)]. DOI: 10.14529/hsm170103
 13. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J. et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11(1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
 14. Akar-Ghbiril N., Casale T., Custovic A. et al. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(2): 429–40. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.008
 15. Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P. et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116(1): 37–42. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.027
 16. Федоров И.А., Рыбакова О.Г. Персистенция эозинофильного фенотипа при легком течении бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. *Доктор.Ру.* 2019; 5(160): 47–51. [Fedorov I.A., Rybakova O.G. Persistence of the Eosinophilic Phenotype in Preschool Children with Mild Bronchial Asthma. *Doctor.Ru.* 2019; 5(160): 47–51. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-47-51
 17. Bush A. Pathophysiological Mechanisms of Asthma. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 68. DOI: 10.3389/fped.2019.00068
 18. Durack J., Christian L.S., Nariya S. et al. Distinct associations of sputum and oral microbiota with atopic, immunologic, and clinical features in mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(5): 1016–26. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.03.028
 19. Taylor S.L., Leong L.E.X., Choo J.M. et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(1): 94–103.e15. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.044
 20. Durack J., Lynch S.V., Nariya S. et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140(1): 63–75. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.055
 21. Sharma A., Laxman B., Naureckas E.T. et al. Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144(5): 1214–27.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.025
 22. Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э., Рыбакова О.Г. Микробиота респираторного тракта у детей при тяжелой бронхиальной астме. *Доктор.Ру.* 2018; 11(155): 57–60. [Fedorov I.A., Pushkareva Yu.E., Rybakova O.G. Respiratory Tract Microbiota in Children with Severe Bronchial Asthma. *Doctor.Ru.* 2018; 11(155): 57–60. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-57-60
 23. Celebi Sözüner Z., Cevhertas L., Nadeau K. et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145(6): 1517–28. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.024
 24. Akdis C.A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21(11): 739–51. DOI: 10.1038/s41577-021-00538-7 

Поступила / Received: 30.09.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.10.2021