

С.В. Федосенко¹, Л.М. Огородова¹, М.А. Карнаушкина², Е.С. Куликов¹, И.А. Деев¹, Н.А. Кириллова¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Российская Федерация

Состав сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой

В обзоре обобщены результаты исследований по изучению состава сообщества микроорганизмов в дыхательных путях здоровых лиц и пациентов с бронхиальной астмой. Современные технологии молекулярно-генетической идентификации микроорганизмов основаны на определении последовательности консервативных участков генов, кодирующих белки, которые формируют 16s-субъединицу рибосомальной рибонуклеиновой кислоты микроорганизмов различных видов. Данные гены имеют выявляемые секвенированием маркеры, характерные для отдельных микроорганизмов и их филогенетических групп, и позволяют выполнить глубокий анализ микробиома как у здоровых добровольцев, так и у больных хроническими бронхообструктивными заболеваниями. Так, у практически здорового человека бронхиальное дерево характеризуется низкой бактериальной обсемененностью (наиболее типичными являются представители родов *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* и *Veilonella*, значительно реже представлены потенциально патогенные *Haemophilus* и *Neisseria*). У больных бронхиальной астмой микробиота нижних дыхательных путей подвергается качественной трансформации: по сравнению со здоровыми индивидуумами количество *Proteobacteria* увеличивается, а *Bacteroidetes* — уменьшается. Тяжелая бронхиальная астма у детей ассоциирована со значимой обсемененностью дыхательных путей *Staphylococcus* spp. Также обнаружена ассоциация более высокого риска развития астмы у детей раннего возраста и такими микроорганизмами, как *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria* spp. Полученные данные представляют значительный интерес как для определения роли микробиома в развитии заболеваний бронхолегочной системы человека, так и для понимания влияния микробиотических сообществ на особенности течения болезни и формирование резистентности к терапии.

Ключевые слова: сообщество микроорганизмов, респираторный микробиом, бронхиальная астма.
(Вестник РАМН. 2014; 3–4: 71–76)

71

Введение

В естественных условиях макроорганизм и его микробное население (сообщество микроорганизмов, микробиом, микробиота) поддерживают состояние динамического равновесия. Особенности симбиотических взаимоотношений между ними сложились и закрепились

в процессе длительного эволюционного развития, поэтому для микробиома каждой области тела человека характерно относительное постоянство. Изменения в состоянии макроорганизма находят отражение в изменении микробного пейзажа всех участков тела [1].

Популяции микроорганизмов, населяющих тело человека, играют важную роль в поддержании его здо-

S.V. Fedosenko¹, L.M. Ogorodova¹, M.A. Karnaushkina², E.S. Kulikov¹, I.A. Deev¹, N.A. Kirillova¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

The Airways Microbial Community Composition in Healthy Individuals and Bronchial Asthma Patients

This review summarizes the results of studies on the composition of microbial communities in the airways of healthy individuals and patients with asthma. Modern molecular genetic technology of the microbial identification, which are based on a sequence determination of encoding proteins genes conserved regions. These regions form the 16s-subunit ribosomal RNA in microorganisms of different species. These genes are detected by sequencing markers characteristic of individual microorganisms and their phylogenetic groups, and allow to perform a deep analysis of the microbiota in healthy volunteers and patients with chronic bronchoobstructive diseases. So, apparently healthy human bronchial tree is characterized by low bacterial contamination (most typical representatives here are the genera *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* and *Veilonella*, much less potentially pathogenic *Haemophilus* and *Neisseria* are represented). In bronchial asthma patients the lower respiratory tract microbiota undergoes a qualitative transformation: as compared to healthy individuals the number of *Proteobacteria* increases and the number of *Bacteroidetes* decreases. Severe asthma in children is associated with significant respiratory tract *Staphylococcus* spp. in-semination. Association between the asthma developing higher risk in young children and organisms such as *Haemophilus*, *Moraxella* and *Neisseria* spp. It is of considerable interest to determine the role of the microbiome in the development of human diseases of the bronchopulmonary system, and to understand the impact of the microbes communities as a course of disease and the important factor for the development of resistance to therapy.

Key words: community of microorganisms, respiratory microbiome, bronchial asthma.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 3–4: 71–76)

ровья. Так, например, в желудочно-кишечном тракте нормальная кишечная микробиота детерминирует формирование локального и системного иммунитета, способствует кишечному ангиогенезу и является важным фактором нормального пищеварения, а также препятствует патологической колонизации кишечника *Clostridium* или *Candida spp.* [2].

Определение биогеографии бактериальных популяций, а также их количественная и видовая идентификация в среде обитания (тело человека) являются одним из приоритетных направлений для понимания взаимоотношений между бактериями и организмом-хозяином в норме и при развитии патологии. Учитывая ничтожно малые возможности верификации микроорганизмов классическими культуральными методиками, возможность проведения полноценного анализа микробиома различных регионов тела человека появилась сравнительно недавно, с внедрением высокотехнологичных молекулярно-генетических методов идентификации микроорганизмов. Современные методы идентификации основаны на определении последовательности консервативных участков генов, кодирующих белки, которые формируют 16s-субъединицу рибосомной РНК (16s-rRNA) микроорганизмов различных видов. Установлено, что эти гены достаточно консервативны и удобны для анализа, поскольку имеют выявляемые секвенированием маркеры, характерные для отдельных микроорганизмов и их филогенетических групп, и позволяют в короткий срок охарактеризовать микробиотическое сообщество любого региона организма человека [3].

Всестороннее изучение респираторного микробиома с использованием высокотехнологичных идентификационных методов молекулярной биологии позволило опровергнуть концепцию о стерильности нижних дыхательных путей [3]. Сегодня абсолютно точно подтвержден тот факт, что легкие здорового человека не только не стерильны, но и характеризуются собственным уникальным по составу сообществом микроорганизмов, отличным от микробиоты других регионов тела. По аналогии с желудочно-кишечным трактом можно предположить, что сохранение в респираторном тракте естественного состава микробиома является важным фактором защиты органов дыхания от развития бронхолегочных инфекций [4].

В нормальных условиях мукоцилиарный клиренс и активный пул альвеолярных макрофагов вместе с секретируемыми IgA, муцином и другими факторами противомикробной защиты являются эффективной оборонительной системой нижних дыхательных путей. На фоне хронических заболеваний с персистирующим воспалением (например, бронхиальная астма) некоторые из этих линий обороны не функционируют, способствуя развитию и поддержанию бактериальной обсемененности в респираторном тракте. Мукостаз и нарушение дренажной функции бронхов на фоне локального и системного иммунодефицита создают благоприятные условия для постоянной колонизации бронхиального дерева микроорганизмами [5].

В настоящее время изучение состава сообщества микроорганизмов респираторного тракта представляет собой крайне актуальную проблему. С одной стороны, идентификация микробиома необходима для определения роли микроорганизмов в поддержании здоровья органов дыхания и развитии заболеваний бронхолегочной системы человека, с другой — глубинная характеристика микробиоты легких человека (как здорового, так и при различных хронических респираторных заболеваниях) позволит оценить влияние микробиотических сообществ,

ассоциированных с респираторным трактом, на особенности течения болезни, скорость прогрессирования бронхолегочной патологии и формирование резистентности к проводимой терапии [6].

Микробиота дыхательных путей здорового человека

Исследование микробиоты из легкодоступных регионов, характеризующихся наличием значительных бактериальных биомасс (кожа, кишечник, полость рта, половые пути), не является затруднительным. Проблема идентификации микроорганизмов в нижних дыхательных путях и альвеолах обусловлена сложностью при заборе материала, связанной с исключением его контакта с материалом верхних дыхательных путей, содержащим разнообразные микроорганизмы. Кроме того, образцы из легких у здорового человека могут иметь низкое содержание микробных биомасс, что делает практически невозможным применение классических культуральных методов для идентификации микробиотических сообществ нижних дыхательных путей [1, 4].

E.S. Charlson и соавт. (2011), используя высокотехнологичные методики секвенирования бактериальных генов 16s-rRNA, полученных из материала оро- и назофарингеальных мазков, браш-биоптатов и лаважной жидкости 6 практически здоровых добровольцев, выполнили всесторонний количественный и качественный анализ состава микробиома верхних и нижних дыхательных путей и обнаружили, что нижние дыхательные пути практически здорового человека содержат бактериальные последовательности 16s-rRNA, однако уровень бактериальной обсемененности в них можно охарактеризовать как низкий. Кроме того, состав микробиома нижних дыхательных путей в целом неотличим от такового верхних дыхательных путей. Находки же свойственных только нижним дыхательным путям последовательностей бактериальных генов были настолько редки, что исследователи пришли к выводу об отсутствии значимых различий в бактериальных сообществах нижних и верхних дыхательных путей. Это может быть объяснено происхождением основного состава микробиома нижних дыхательных путей — главным образом от микрофлоры верхних дыхательных путей вследствие микроаспирации [4].

Позже в Великобритании группа исследователей Imperial Colledge London, идентифицировав 5054 бактериальных сиквенсов 16S-rRNA в биообразцах от 43 добровольцев, пришла к выводу, что на 1 см² бронхиальной поверхности приходится порядка 2000 бактериальных геномов [1].

На основании данных уже выполненных исследований M. Hilty и соавт. (2012) охарактеризовали состав микробиотического сообщества слизистой оболочки бронхов. Наиболее частыми микроорганизмами, колонизирующими бронхиальное дерево у здоровых добровольцев, являются бактерии рода *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* и *Veillonella*. В меньшей степени представлены потенциально патогенные *Haemophilus* и *Neisseria* [1].

Среди этих микроорганизмов присутствуют анаэробы, такие как *Prevotella spp.*, с трудом произрастающие на специальных средах. *Bacteroidetes* (в частности, *Prevotella spp.*) более распространены у здоровых лиц, чем у пациентов с бронхиальной астмой (табл. 1) [1].

В настоящее время исследование микробиотических сообществ респираторного тракта и других регионов организма человека является перспективной и активно развивающейся областью науки, однако стандартные ме-

Таблица 1. Кладистический анализ ассоциации: различия микробиома браш-биоптатов верхней доли левого легкого у практически здоровых взрослых добровольцев и пациентов с бронхиальной астмой (по данным М. Hilty и соавт. [1])

Семейство бактерий	1. Больные бронхиальной астмой	2. Практически здоровые добровольцы	P_{1-2}^*
<i>Proteobacteria</i>	181	27	2,16E-14
<i>Bacteroidetes</i>	179	151	7,17E-3
<i>Firmicutes</i>	134	103	—
<i>Fusobacteria</i>	19	11	—
<i>Actinobacteria</i>	12	11	—
Роды			
<i>Bacteroidetes/Prevotella</i>	158	121	—
Другие <i>Bacteroidetes</i>	21	30	—
<i>Firmicutes/Staphylococcus</i>	2	3	—
<i>Firmicutes/Streptococcus</i>	56	26	—
<i>Firmicutes/Veillonella</i>	45	41	—
Другие <i>Firmicutes</i>	31	31	—
<i>Proteobacteria/Haemophilus</i>	108	13	1,17E-4
<i>Proteobacteria/Neisseria</i>	44	11	—
Другие <i>Proteobacteria</i>	29	3	—
<i>Fusobacteria</i>	19	11	—

Примечание. * — показатель p рассчитан с поправкой Бонферрони для множественных сравнений и представлен для статистически различающихся данных.

тодологические и статистические подходы для сопоставления результатов таких исследований не разработаны.

Роль сообщества микроорганизмов бронхиального дерева в развитии бронхиальной астмы

Вопрос о влиянии микробиоты нижних дыхательных путей на развитие и течение БА остается открытым. Ряд микробиологических исследований в этой области демонстрирует отличия состава микробиоты дыхательных путей у пациентов с БА от относительно здоровых добровольцев. Так, например, у пациентов с БА установлено увеличение количества микроорганизмов типа *Proteobacteria* в респираторном тракте. Потенциально значимыми патогенами в развитии и прогрессировании хронических обструктивных болезней легких, по мнению М. Hilty и соавт., являются *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria spp.* [1].

В рамках исследования респираторного микробиома М. Hilty и соавт. выполнили молекулярно-генетическую идентификацию микроорганизмов в смывах бронхоальвеолярного лаважа у детей обоего пола в возрасте $11,8 \pm 2,8$ лет (11 пациентов с БА тяжелого течения и 7 практически здоровых добровольцев). До проведения исследования пациенты не получали антибактериальной терапии в течение предшествующего месяца. Так же, как и во взрослой популяции, у практически здоровых детей лаважная жидкость характеризовалась достоверным преобладанием *Bacteroidetes* и меньшей обсемененностью *Proteobacteria* по сравнению с группой детей, страдающих тяжелой БА (табл. 2) [1].

Респираторные инфекции тесно связаны с астмой, поскольку провоцируют возникновение свистящих хрипов и увеличение степени выраженности симптомов у многих больных [7, 8]. По данным эпидемиологических исследований, микроорганизмами, вызывающими увеличение степени выраженности симптомов БА, обычно являются респираторные вирусы, а также бактерии [7]. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция — наиболее частая причина появления свистящих хрипов у детей первого года жизни, тогда как у детей старшего

возраста и взрослых основными пусковыми механизмами свистящих хрипов и ухудшения течения БА служат риновирусы [7, 9]. Прочие респираторные вирусы, такие как вирус парагриппа, гриппа, аденовирусы и коронавирусы, также могут вызывать усиление свистящих хрипов и симптомов БА [9].

Обнаружен ряд механизмов, объясняющих появление свистящих хрипов и увеличение бронхиальной гиперреактивности при респираторных инфекциях. К таким механизмам относят повреждение эпителия дыхательных путей, стимуляцию образования вирусспецифических антител класса Е, усиление высвобождения медиаторов и развитие позднего астматического ответа на ингалируемый антиген. Таким образом, имеются данные о том, что вирусные инфекции усиливают выраженность воспалительной реакции и тем самым способствуют повреждению дыхательных путей [10].

Бактериальная инфекция дыхательных путей обсуждается как фактор, провоцирующий обострения БА и/или являющийся причиной сохранения симптомов заболевания. Получены доказательства связи между хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и степенью тяжести астмы, между бактериальными инфекциями и обострениями БА [1, 11]. Бактериальные антигены достаточно редко выступают в качестве аллергенов, однако они являются триггерными факторами, запускающими каскад аллергического воспаления. У больных БА барьерные функции слизистых оболочек дыхательных путей изначально нарушены, а в результате прямого микробного повреждения и местного воспаления в ответ на бактериальную инфекцию еще более облегчается процесс проникновения аллергенов в организм [1]. Такие возбудители респираторных инфекций, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* обладают набором факторов вирулентности, которые ведут к ослаблению мукоцилиарного клиренса, участвуют в повреждении бронхолегочного эпителия и нарушении его проницаемости, усиливают местную воспалительную реакцию, которая в свою очередь усугубляет повреждение. При этом бывает трудно добиться хорошего клинического эффекта базисной терапии на

Таблица 2. Кладиристический анализ ассоциации: различия микробиома лаважной жидкости у практически здоровых детей и пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (по данным M. Hilty и соавт. [1])

Семейство бактерий	1. Практически здоровые дети	2. Больные бронхиальной астмой	p_{1-2}^*
<i>Proteobacteria</i>	83	331	6,45E-14
<i>Bacteroidetes</i>	282	239	1,13E-17
<i>Firmicutes</i>	218	454	—
<i>Fusobacteria</i>	69	70	—
<i>Actinobacteria</i>	18	27	—
Роды			
<i>Bacteroidetes/Prevotella</i>	247	137	3,23E-31
Другие <i>Bacteroidetes</i>	35	102	—
<i>Firmicutes/Staphylococcus</i>	13	74	—
<i>Firmicutes/Streptococcus</i>	98	242	—
<i>Firmicutes/Veillonella</i>	69	90	—
Другие <i>Firmicutes</i>	38	48	—
<i>Proteobacteria/Haemophilus</i>	17	154	1,44E-13
<i>Proteobacteria/Neisseria</i>	53	77	—
Другие <i>Proteobacteria</i>	13	100	1,01E-6
<i>Fusobacteria</i>	69	70	—

Примечание. * — показатель p рассчитан с поправкой Бонферрони для множественных сравнений и представлен для статистически различающихся данных. Уменьшение содержания *Bacteroidetes* в бронхиальном дереве у больных бронхообструктивными заболеваниями в сравнении со здоровыми добровольцами может быть проявлением модификации нормальной микрофлоры на фоне болезни [1].

74

фоне различных инфекционно-воспалительных заболеваний [11].

F. Arocha-Sandoval и соавт. (2002) при исследовании орофарингеальных мазков больных БА в период обострения и у здоровых лиц обнаружили, что временная бактериальная флора присутствовала в 75,8% случаев при обострении астмы. В группе здоровых добровольцев бактериальную контаминацию регистрировали достоверно реже (в 27,5% случаев; $p < 0,05$). Примечательно, что у больных астмой наиболее частой выделенной бактерией был *Streptococcus pyogenes* (17,2%), в то время как в контрольной группе преобладала кишечная палочка [12].

Данные M. Hilty и соавт. свидетельствуют о том, что *Staphylococcus spp.* в избытке присутствует в дыхательных путях у детей, страдающих тяжелой БА [1]. Следует отметить, что обнаруженные M. Hilty и соавт. в бронхах пациентов с БА *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria spp.* были также ассоциированы с повышенным риском развития БА у детей раннего возраста [13]. Подобные результаты были получены и в исследовании H. Bisgaard и соавт. [14]. Вероятно, присутствие указанных выше потенциально патогенных микроорганизмов в дыхательных путях даже в количествах, не превышающих пороговые для развития инфекционного процесса значения, может способствовать поддержанию хронического воспаления в бронхиальном дереве у пациентов с БА и хронической обструктивной болезнью легких. Кроме того, бактериальная контаминация создает благоприятные условия для развития бактериальной инфекции на фоне респираторной вирусной инфекции, например сезонного гриппа [15–17].

По данным P. Wark и соавт. (2013), проанализировавших случаи госпитализации у 96 пациентов с обострением БА, в развитии обострения астмы крайне высока роль сочетанной респираторной вирусной и бактериальной инфекции. Исследователи использовали мультиплексную полимеразную цепную реакцию для верификации вирусной инфекции и культуральные методы для идентификации сообщества бактерий в орофарингеальных

и назальных мазках у пациентов, поступавших в стационар (в течение первых 24 ч). В 40% случаев обнаружена изолированная вирусная инфекция (наиболее часто — риновирус А), в 21% случаев — изолированная бактериальная инфекция; при этом в 18% наблюдали сочетанную вирусную и бактериальную инфекцию. В результате мультивариантного анализа факторов риска продемонстрирована роль бактериальной и вирусной инфекции, а также низкого объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) как независимых прогностических критериев более длительного пребывания больных в стационаре. Также следует отметить значимую роль сочетанной респираторной вирусной и бактериальной инфекции в повышении риска развития повторных обострений и госпитализаций больных БА в течение последующих 60 сут. Исследователи сделали вывод о значимости вирусной инфекции (особенно на фоне хронической бактериальной контаминации) в развитии более тяжелых рецидивирующих обострений БА с высоким риском повторных эпизодов и госпитализаций [18].

Роль хронических инфекций, вызванных *Chlamydo-philha pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, в патогенезе ухудшения течения БА по-прежнему до конца не ясна. Несмотря на высокую частоту встречаемости инфекций, вызванных этими возбудителями, их вклад в заболеваемость недооценен в связи со сложностью верификации ввиду нетипичного клинического течения и отсутствия легкодоступных диагностических тестов.

Положительные результаты серологических исследований, подтверждающие наличие острой хламидийной или микоплазменной инфекции в прошлом или ее хронического течения в настоящем, чаще встречаются у больных БА по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Кроме того, результаты культуральных и молекулярно-генетических методов также свидетельствуют о более высокой вероятности колонизации бронхиального дерева *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* у больных БА. Данные результаты особенно актуальны в случаях неконтролируемой БА с симптомами респираторной инфекции.

В то же время у лиц с ранее не диагностированной БА атипичная инфекция, вызванная *S. pneumoniae* и/или *M. pneumoniae*, может клинически сопровождаться типичными симптомами бронхообструктивного заболевания — длительным приступообразным сухим кашлем, обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания, рассеянными сухими хрипами при аускультации, эпизодами диспноэ. Это заставляет задуматься о роли атипичных микроорганизмов в индукции БА у ранее здоровых лиц, а также об ухудшении течения заболевания.

Вероятно, более масштабные исследования микробиоты дыхательных путей у детей и взрослых с БА, позволят также расширить знания о значимости в патогенезе заболевания таких микроорганизмов, как *Mycoplasma spp.*, *Chlamydothila spp.* и *Streptococcus spp.* [14, 19].

Рассматривая бактериальную контаминацию при БА как важный фактор риска обострения заболевания, следует отметить данные об эффективности антибактериальной терапии (новые макролиды, респираторные фторхинолоны) в устранении хронического влажного кашля [20, 21].

Результаты современных исследований по идентификации состава микробиоты бронхиального дерева у больных БА могут сформировать предпосылки для пересмотра существующих фармакотерапевтических подходов к лечению, например, тяжелой астмы, ассоциированной с частыми инфекционно-зависимыми обострениями. В частности, обсуждается эффективность применения макролидных (азитромицин, кларитромицин) антибактериальных препаратов. Так, в некоторых исследованиях применение макролидов у пациентов с БА продемонстрировало обнадеживающие результаты в отношении улучшения контроля астмы, но в большинстве случаев улучшение было временным [22].

В свою очередь новые терапевтические возможности для лиц, у которых респираторные заболевания характеризуются персистенцией *H. influenzae*, могут привести к открытию эффективных вакцин против данного возбудителя [1].

Заключение

Обобщая результаты молекулярно-генетических исследований последних лет, направленных на глубинное изучение состава микробиотического сообщества респираторного тракта в норме и при развитии патологии, следует отметить, что вопрос о значении бронхолегочной микробиоты в поддержании здоровья органов дыхания и ее вкладе в развитие и прогрессирование хронических бронхообструктивных заболеваний легких по-прежнему остается открытым. По данным некоторых авторов, ранняя стимуляция иммунной системы бактериальными антигенами (контакт с разнообразными микроорганизмами в раннем детском возрасте), возможно, препятствует формированию БА, способствуя развитию толерантности

иммунного ответа к потенциально «безобидным» антигенам. Напротив, злоупотребление антибактериальными препаратами и ассоциированные с этим изменения состава нормальной микрофлоры бронхиального дерева могут благоприятствовать развитию астмы [23].

Одним из важнейших (с точки зрения перспектив для дальнейших научно-исследовательских работ) результатов описанной группы исследований является доказательство того, что и в нормальных естественных условиях у практически здорового человека бронхиальное дерево характеризуется низкой бактериальной обсемененностью. При этом наиболее типичными бактериями-колонизаторами респираторного тракта у здоровых лиц являются представители родов *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* и *Veilonella*, значительно реже представлены потенциально патогенные *Haemophilus* и *Neisseria*.

У больных БА естественный состав микробиоты нижних дыхательных путей подвергается качественной трансформации: увеличивается количество *Proteobacteria* в респираторном тракте, уменьшается обсемененность *Bacteroidetes* по сравнению со здоровыми индивидуумами. Тяжелая БА у детей ассоциирована со значимой обсемененностью дыхательных путей *Staphylococcus spp.* Также обнаружена ассоциация между более высоким риском развития БА у детей раннего возраста и *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria spp.* Связь отдельных представителей микробиома бронхиального дерева с болезнями органов дыхания определенно существует, однако пока не установлено, как именно те или иные микроорганизмы, составляющие микробиом у конкретного человека, влияют на развитие и дальнейшее течение заболевания.

В настоящее время не изучены ассоциации состава микробиома со степенью тяжести, «стажем» и прогнозом болезни, влиянием курения, особенностями функционирования иммунной системы и механизмами формирования фармакотерапевтической резистентности.

Современные молекулярно-генетические методы идентификации микроорганизмов открывают принципиально новые возможности для полноценного анализа микробиома респираторного тракта как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с различными заболеваниями дыхательной системы, включая БА различных клинических фенотипов.

Таким образом, исследование состава сообщества микроорганизмов и его взаимодействия с организмом-хозяином является приоритетной задачей, решение которой необходимо для последующего определения молекулярных маркеров диагностики и профилактики хронических бронхообструктивных заболеваний. Вероятно, результаты последующих исследований в этой области позволят уточнить вклад микроорганизмов в формирование и прогрессирование синдрома хронической бронхиальной обструкции, а также создадут предпосылки для стратегического пересмотра концепции профилактики и лечения БА.

ЛИТЕРАТУРА

- Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A., Bossley C., Davies J., Ervine A., Poulter L., Pachter L., Moffatt M.F., Cookson W.O. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010; 5: 8578.
- Abt M.C., Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009; 25: 496–502.
- Staley J.T., Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Ann. Rev. Microbiol.* 1985; 39: 321–346.
- Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R., Fitzgerald A.S., Frank I., Yadav A., Bushman F.D., Collman R.G. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (8): 957–963. Doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC

5. Sehti S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365.
6. Huang Y.J., Charlson E.S., Collman R.G., Colombini-Hatch S., Martinez F.D., Senior R.M. The role of the lung microbiome in health and disease. A national heart, lung, and blood institute workshop report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (12): 1382–1387.
7. Gern J.E., Lemanske R.F., Jr. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr. Clin. North Am.* 2003; 50 (3): 555–575.
8. Sehti S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F. N. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
9. Johnston S.L. Viruses and asthma. *Allergy.* 1998; 53 (10): 922–932.
10. Busse W.W. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85 (4): 671–683.
11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Бабак С.Л. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Рук. для практикующих врачей. М.: Лумтеппа. 2004. 874 с.
12. Arocha-Sandoval F., Parra-Quevedo K. Oropharyngeal bacteria in asthmatic patients in the city of Maracaibo, *Venezuela. Invest. Clin.* 2002; 43 (3): 145–155.
13. Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 5721–5732.
14. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F., Loland L., Halkjaer L.B. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1487–1495.
15. Sutherland E.R., Martin R.J. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest.* 2007; 132: 1962–1966.
16. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J. Infect. Dis.* 2008; 198: 962–970.
17. Hussell T., Wissinger E., Goulding J. Bacterial complications during pandemic influenza infection. *Future Microbiol.* 2009; 4: 269–272.
18. Wark P., Tooze M., Powell H., Parsons K. Viral and bacterial infection in acute asthma & chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission. *Respirology.* 2013; doi: 10.1111/resp.12099.
19. Didierlaurent A., Goulding J., Hussell T. The impact of successive infections on the lung microenvironment. *Immunology.* 2007; 122: 457–465.
20. Blasi F., Johnston S.L. The role of antibiotics in asthma. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; 29: 485–493.
21. Donnelly D., Critchlow A., Everard M.L. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax.* 2007; 62: 80–84.
22. Specjalski K. Role of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in the course of asthma. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78 (4): 284–295.
23. Han M.K., Huang Y.J., LiPuma J.J. Significance of the microbiome in obstructive lung disease. *Thorax.* 2012; 67 (5): 456–463.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Федосенко Сергей Вячеславович, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО «СибГМУ» МЗ РФ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 51-49-67, e-mail: s-fedosenko@mail.ru

Огородова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «СибГМУ» МЗ РФ, заместитель министра науки и образования Российской Федерации

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 51-49-67, e-mail: lm-ogorodova@mail.ru

Карнаушкина Мария Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пульмонологии ФПДО ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел.: (495) 681-57-69, e-mail: kar3745@yandex.ru

Куликов Евгений Сергеевич, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО «СибГМУ» МЗ РФ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 51-49-67, e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

Деев Иван Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «СибГМУ» МЗ РФ, Первый заместитель начальника Департамента здравоохранения Томской области

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 51-49-67, e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Кириллова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «СибГМУ» МЗ РФ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 51-49-67, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com