

**А. Г. Гончаров, А. П. Продеус, М. А. Шевченко
А. З. Мархайчук, А. С. Разина, Е. А. Гончарова
А. М. Маляров, Е. В. Русина**

**РОЛЬ МИКРОБИОТЫ
В ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ
ФОРМИРОВАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА:
ОБЗОР**

100

Проанализированы современные взгляды на этиопатогенез аллергического ринита и развитие его осложнений. На основе литературных данных рассматриваются представления о микробных сообществах, симбиотически населяющих организм человека (микробиоте), и их вкладе в иммунобиологическую реактивность организма. Дана сравнительная характеристика методов оценки микробиоты. Анализ представленных данных позволяет предполагать участие микробиоты в патофизиологических механизмах формирования хронического аллергического ринита и его осложнений.

The review focuses on modern views on the etiopathogenesis of allergic rhinitis and the development of its complications. The microbial communities of the symbiotic population in the human body (microbiota) and their contribution to the immunobiological reactivity of the body are considered. The authors give a comparative characteristic of microbiota assessment methods. The data analysis suggests that microbiota can participate in the pathophysiological formation mechanisms of chronic allergic rhinitis and its complications.

Ключевые слова: аллергическая реакция, 16S-rRNA-профилирование, α -разнообразие, β -разнообразие, энтеротип, патофизиологические механизмы.

Keywords: allergic reaction, 16S-rRNA-rofiling, α -diversity, β -diversity, enterotype, pathophysiological mechanisms.

Введение

В настоящее время четко обоснованы и сформулированы представления о микробных сообществах (микробиоте) как составной части организма. Развитие этих представлений позволило предварительно установить роль симбиотической и условно-патогенной флоры в течении и развитии физиологических и патологических процессов. В целом микробиота (особенно кишечная) активно участвует в процессах пищеварения, отвечает за синтез ряда витаминов и регуляторных факторов. Накопленные данные свидетельствуют о существенном вкладе микробиоты в механизмы барьерного иммунитета (MALT). По современным представлениям, в основе развития аллергического ринита лежит опосредованная IgE воспалительная реакция слизистой оболочки полости носа в результате попадания на нее аллергенов. Роль микробиоты в па-



тогенезе этого заболевания, на наш взгляд, является малоисследованной и недооцененной, особенно в случае хронизации процесса и формирования инфекционных осложнений и развития гиперреактивных состояний. При контакте с аллергеном запускается каскад провоспалительных реакций для элиминации раздражающего антигена. В результате этого выделяется большее количество слизи и трансудат, с которыми элиминируется и антиген, и представители нормофлоры. Таким образом, формируется ниша для колонизации слизистой другими микробными сообществами. Полагаем, что это приводит к формированию патологического порочного круга с увеличением риска бактериальных осложнений аллергического ринита.

Цель: на основе анализа литературы продемонстрировать возможную роль назальной и кишечной микробиоты в патогенезе развития осложнений аллергического ринита.

Задачи:

- 1) представить современные данные о роли микробиоты в иммунобиологической реактивности организма;
- 2) охарактеризовать современные методы изучения микробных сообществ организма;
- 3) охарактеризовать роль микробиоты при иммунозависимых заболеваниях;
- 4) представить современные данные об этиопатогенезе аллергического ринита;
- 5) сформулировать предварительную концепцию участия назальной и кишечной микробиоты в патогенезе развития осложнений аллергического ринита.

Роль микробиоты в иммунобиологической реактивности организма

Накопленные к сегодняшнему дню знания позволяют с большой долей вероятности утверждать, что предками эукариотических организмов было сообщество прокариотических организмов, включавших анаэробные и аэробные гетеротрофы, анаэробные автотрофы. В таком сообществе каждый из участников получал прямую выгоду и преимущества от сожительства с остальными участниками [10]. Такие симбиотические отношения отмечаются и в современных микробных сообществах. Дальнейшая эволюция от одноклеточных эукариот до появления многоклеточных организмов также протекала в тесном контакте с прокариотическими организмами [17]. В ходе этого процесса сложились тесные симбиотические контакты между макро- и микроорганизмами. С одной стороны, организм хозяина предоставляет микроорганизмам питание и среду обитания, микробы, с другой, обеспечивают защиту от других «агрессивных» бактерий, принимают участие в обмене веществ макроорганизма.

В принципе мы можем рассматривать микробиоту организма как своеобразный орган, поскольку он соответствует основным требованиям, предъявляемым к понятию «орган»: орган — это обособленная со-



вокупность различных типов клеток и тканей, выполняющая определенную функцию в живом организме. В пользу этого положения можно привести следующие факты:

- 1) четкая структурная организация по отдельным органам и системам (микробиота кожи значительно отличается от микробиоты кишечника и урогенитального тракта) [32; 37; 52; 58];
- 2) общее количество микроорганизмов (включая бактерии, археи, простейшие, грибки, водоросли, вирусы) примерно в 10 раз превышает количество собственных клеток организма хозяина, а генов микробиоты – примерно в 100 раз [35; 64; 65; 80; 90];
- 3) возрастная эволюция микробиоты: с возрастом соотношение и состав микробиоты существенно меняется [98];
- 4) опыты на гнотобионтах продемонстрировали, что микробиота является необходимым компонентом для развития и нормального функционирования иммунной системы [14];
- 5) иммунная система толерантна к собственной микробиоте [41];
- 6) основными функциями микробиоты в организме являются метаболизм нерасщепляемых углеводов, жирных и желчных кислот; синтез витаминов; подавление путем конкуренции роста патогенных микроорганизмов; стимуляция систем врожденного и адаптивного иммунитета [8; 13].

Надо отметить, что в 2008 г. Дж. Чен и Г. Нуез [35] сформулировали концепцию «суперорганизма», которая рассматривает совокупность микробиоты и макроорганизма как межвидовое единое целое, а микробиоту – как важнейший орган [74]. Общая масса микробиоты человека, по разным данным, составляет от 200 г [96] до 3 кг [16] и распределена по отдельным биотопам. Среди них выделяют кожные покровы, дыхательные пути, урогенитальный и желудочно-кишечный тракты. Количество элементов микробиоты, ее таксономический состав в той или иной степени отличается друг от друга. Так, микробиота кожных покровов и ее придатков в основном представлена родами бактерий *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* [38].

В органах дыхательной системы состав и количество микробиоты сильно варьируется в зависимости от отдела дыхательной трубки, наименее заселенными являются отделы носовой полости и нижних бронхов. Наибольшее количество микроорганизмов отмечено в ротоглотке [81]. Таксономическое разнообразие бактерий снижается в направлении от верхних к нижним дыхательным путям. В основном оно представлено родами *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Maraxella* и *Streptococcus* [81].

Основными обитателями мочевыводящих путей являются лактобактерии, стрептококки и коринобактерии, их состав и соотношение имеют некоторые половые отличия [26]. Таксономический состав влагалища в достаточной степени изменчив в зависимости от возраста женщины, полового поведения и способа контрацепции. Основными родами бактерий, представленных в этой области, являются *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium* и *Gardnerella* [32].



Наиболее заселенным микроорганизмами является желудочно-кишечный тракт. По количеству и родовому разнообразию населяющих его бактерий для него также характерны существенные отличия в зависимости от отдела пищеварительной трубки. Слизистая ротовой полости колонизируется микроорганизмами сразу после рождения, на ее состав существенное влияние оказывает способ родоразрешения. К основным таксономическим родам, заселяющими ротовую полость, относятся *Streptococcus*, *Selenomonas*, *Gemella*, *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Prevotella* [37; 44]. Существенные отличия таксономического состава микробиоты характерны также для желудка (*Streptococcus*, *Helicobacter*, *Clostridium*, *Lactobacillus* и *Veillonella*), пищевода (*Streptococcus* и *Prevotella*) [50]. Таксономический состав микробиоты желчного пузыря подвержен значительным вариациям в зависимости от наличия заболеваний печени, желчного пузыря, глистных инвазий и гендерных различий.

Наиболее разнообразной и важной в клиническом отношении является микробиота, населяющая кишечник. В просвете кишечника микробиота пребывает в двух состояниях: в виде биопленки и в планктонной форме в пристеночной части [80]. Среди более чем 700 родов бактерий преобладают роды *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus* [115; 118]. Ее формирование начинается с момента рождения, а заканчивается, предположительно, к двух-трехлетнему возрасту. На таксономический состав микробиоты кишечника существенно влияют способ рождения, перенесенные болезни детского возраста, антибиотикотерапия, санитарно-бытовые условия жизни. Важно отметить значение алиментарного фактора для процессов формирования микробиоты кишечника — это характер питания ребенка в первые годы жизни, особенно тип вскармливания (грудное или искусственное). В целом можно отметить, что таксономический состав сильно варьируется в зависимости от места забора материала, возраста обследуемого, образа жизни и характера питания, гендерных различий. Тем не менее в конечном итоге у трехлетнего ребенка складываются достаточно устойчивые композиции микробных сообществ. Из-за преобладания того или иного таксономического рода *Bacteroides*, *Prevotella* или *Ruminococcus* выделяют три основных энтеротипа [28]. Важно подчеркнуть, что пока не удалось установить взаимосвязь между энтеротипом и возрастом, этнической, национальной и половой принадлежностью [28].

Микробиота кишечника наиболее значима — как в количественном отношении, так и в таксономическом разнообразии. Ее функции наиболее многообразны и относительно хорошо изучены. Среди них мы можем выделить три основных: пищеварительную, секреторную и защитную.

В процессах пищеварения отдельные роды принимают участие в метаболизме липидов (*Bacteroides Thetaiotaomicron*) [64], расщеплении неперевариваемых пищевых волокон [48; 86], гидролизе белков (*Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multacidus*, *Selenomonas ruminantium*, *Prevotella ruminicola* и др.) [46]. Отдельные бактерии способны переваривать муцин, конечным продуктом этого процесса являются короткоцепочечные жирные кислоты, которые, в свою очередь, выступают основными эле-



ментами питания бактерий [94]. Также микробиота кишечника принимает участие в трансформации желчных кислот, тем самым опосредованно участвуя в процессах переваривания жиров [47; 93].

Секреторная функция микробиоты определяется способностью микроорганизмов синтезировать ряд нейромедиаторов: норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота и др. [61; 107]. Через синтез подобных веществ микробиота опосредованно взаимодействует с нервной системой и, соответственно, оказывает влияние на работу пищеварительной и иммунной систем [53]. Описана способность производить витаминopodobные вещества и витамины [56].

В настоящее время установлена важнейшая роль микробиоты в процессах формирования и функционирования всей системы иммунной защиты. Изначально ей отводилась роль симбиотических микроорганизмов, конкурирующих с патогенными микроорганизмами [63; 70; 71]. В последние 20 лет были по-новому сформулированы представления о механизмах врожденного иммунитета [11; 67; 83]. Сейчас иммунная система барьерных тканей рассматривается как важнейший фактор функционирования всей иммунной системы. В ней представлено более половины всех клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета [13]. В иммунной системе слизистых оболочек, которую теперь принято называть мукозо-ассоциированной лимфоидной тканью (МАЛТ), выделяют несколько уровней в зависимости от того, где она анатомически расположена (кожа, носоглотка и др.). Несмотря на различную локализацию, они имеют сходное строение: верхний инертный барьер, слой эпителиальных клеток, подэпителиальную рыхлую соединительную ткань. В каждом из представленных уровней в разной степени концентрации присутствуют клетки врожденного иммунитета: дендритные клетки, макрофаги, гранулоциты и др., а в подэпителиальном слое широко представлены различные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов [87; 100]. Взаимодействие этих клеток обеспечивает многоуровневую защиту организма от патогенов. Нормофлора, как и патогенные микроорганизмы, находящиеся на слизистых оболочках, распознаются сигнальными паттерн-распознающими рецепторами. В результате этого происходит активация системы врожденного иммунитета, которая проявляется усилением синтеза провоспалительных цитокинов, усилением синтеза противомикробных пептидов активацией фагоцитарных реакций, системы комплемента [34; 42; 63]. Активация системы врожденного иммунитета, в свою очередь, приводит к запуску системы адаптивного иммунитета, сопровождающегося выработкой специфических секреторных иммуноглобулинов А, усилению киллерных функций Т-эфффекторов и формированию системного иммунного ответа [7; 23]. Важно отметить, что все эти события не приводят к развитию хронического воспаления. По-видимому, именно наличие нормофлоры не дает развиваться патологическим процессам. Этот механизм остается не до конца исследованным. Показано, что короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат, пропионат и др.), с одной стороны, являются питательным компонентом, а с другой, представляют собой важнейший регуляторный компонент, поддерживаю-



щий физиологический уровень воспаления и защищающий от патогенной флоры [36; 108]. Продукты переваривания муцина способствуют активации фагоцитоза, снижают проницаемость кишечной стенки [55; 59; 72; 78]. Постоянная активация нормофлорой Т-регуляторных клеток приводит к продукции основного противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [69; 79; 109]. Противовоспалительную активность также поддерживает полисахарид А *Bacteroides fragilis*, соединяясь с TLR-2 на клетках врожденного иммунитета [69; 82].

Можно утверждать, что «здоровая» микробиота позволяет поддерживать физиологический уровень воспаления, при этом стимулируя все формы иммунного ответа. Равновесие между провоспалительными и противовоспалительными процессами, происходящими в барьерных тканях, является непрерывным и динамичным.

Современные методы исследования микробиоты

Сегодня существует большое количество методов анализа микробиоты человека, использование которых обусловлено целями научного исследования [24]. Наиболее распространенными в медицинской практике являются традиционные методы, основанные на идентификации конкретных видов микроорганизмов или выделяемых ими токсинов. Обнаружение микроорганизмов с известными культуральными свойствами осуществляется преимущественно методами культивирования с последующим подсчетом колониеобразующих единиц. Данный метод — универсальный, он может быть использован для исследования образцов различных типов биоматериала, включая кал, кровь, кожные покровы и слизистые оболочки. Культивирование позволяет произвести фенотипическую классификацию полученного изолята, выявить его патогенность и наличие чувствительности либо устойчивости к антибиотикам [110]. Однако данный метод эффективен при исследовании небольшого числа хорошо изученных, преимущественно аэробных микроорганизмов, и не подходит для оценки структуры сложных микробных сообществ [24].

Более широкий спектр данных можно получить путем оценки разнообразия генов микробиоты (микробиома) с помощью тест-систем, основанных на методе количественной ПЦР в реальном времени и нацеленных на поиск известных бактерий, вирусов, паразитов и их функциональных генов, обуславливающих продуцирование токсинов или устойчивость к антибиотикам. Метод включает в себя выделение ДНК с последующей амплификацией генов, специфичных для выбранного диапазона микроорганизмов. На данный момент многие компании (*Verigene; Luminex; Riverside, CA; Biofire; Salt Lake City, UT*) занимаются разработкой подобных тест-систем, в том числе с использованием новейших технологий, таких как микрофлюидные чипы, позволяющие выполнять все процессы анализа от выделения ДНК до считывания данных на одной платформе. Преимущество анализов заключается в том, что они обеспечивают возможность получения данных о точном содержании каждого исследуемого таксона на грамм или мил-



лилитр вводимого материала и имеют высокий динамический диапазон. Недостатком является недостаточная степень изученности видового разнообразия микроорганизмов микробиома человека, в результате чего значимые виды могут быть не учтены при проведении анализа [24; 77].

В последние годы ведутся активные исследования в области изучения целых микробных сообществ. Это стало возможным благодаря появлению технологий секвенирования нового поколения, которые позволяют получать большое количество информации о микробиоме за один пробег инструмента [24]. Используя эти методы, можно получить геномные профили микробных сообществ и сравнить их для выявления ассоциированных паттернов у здоровых людей и людей, страдающих теми или иными заболеваниями. Наиболее распространенными методами оценки видового разнообразия микробиома считаются высокопроизводительное профилирование генов 16S rRNA (18S rRNA для эукариот) и метагеномное секвенирование [73]. Профилирование гипервариабельных регионов генов 16S-rRNA позволяет проводить филогенетическую идентификацию бактерий и архей на уровне родов. Данный метод обеспечивает возможность получения информации о составе микробного сообщества и соотношении ключевых таксономических групп, изменение которого может сопровождать различные патологические процессы, происходящие в организме. Недостатком данного метода является невозможность определения бактерий до вида, а также проблема идентичности генов 16S rRNA у некоторых видов бактерий и архей. Однако, несмотря на это, профилирование генов 16S rRNA позволило провести большое количество научных исследований микробиомов и на данный момент этот метод является наиболее популярным в связи с его высокой эффективностью и относительно низкой стоимостью [33].

Преимущество метагеномного секвенирования заключается в исследовании целого метагенома — всех микробных штаммов, присутствующих в микробиоме, включая грибы и вирусы, которые невозможно обнаружить методом 16S rRNA-профилирования. Тем не менее данный метод также имеет существенные недостатки. При пробоподготовке высока вероятность потери минорных фракций микроорганизмов и загрязнения пробы ДНК тканей человека [24; 73].

В данный момент изучаются перспективы использования в клинической практике метатранскриптомики, метапротеомики и метаболомики. Большинство бактериальных транскриптов существуют всего несколько минут, поэтому анализ микробной РНК, содержащиеся в образцах стула, является сложной задачей. Кроме того, исследования экспрессии требуют метагеномных данных того же образца, позволяющих оценить изменения в относительной экспрессии целевых генов, представленных в сообществе [95]. Наиболее перспективны исследования состава продуктов метаболизма микробиома, так как данные предоставляют информацию о функционировании микробного сообщества. Но большинство метаболитов не являются коммерчески доступными или остаются неизученными, что затрудняет таргетный анализ микро-



биома. В случае идентификации метаболитов *de novo* главной проблемой является необходимость их аннотации, но получение аннотаций путем сопоставления с базами данных известных молекул не позволяет охарактеризовать метаболиты, модифицированные микробиомом или организмом человека [84].

Микробиота при иммунозависимых заболеваниях

Изучение микробиоты при аллергических заболеваниях в основном посвящено следующим нозологическим единицам: бронхиальной астме, артритам различных форм, пищевой аллергии, атопическим дерматитам, аллергической пурпуре. Теоретической предпосылкой к проведению такого рода исследований служит тот факт, что все эти заболевания являются иммунозависимыми, а микробиота, как показано выше, выступает важнейшим фактором, регулирующим работу иммунной системы. Практически все работы были сосредоточены на исследовании α - и β -разнообразия и таксономического состава кишечной микробиоты и установлении ассоциативной связи с заболеванием. Основными микроорганизмами, ассоциированными с бронхиальной астмой, оказались бактерий родов *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lachnospir* [27; 103; 104; 111]. При артритах маркерными организмами оказались бактерии родов *Clostridium* и *Coprococcus*, причем положительную связь с заболеванием продемонстрировали микроорганизмы рода *Clostridium* [50]. У лиц с пищевой аллергией установлена положительная ассоциация с микроорганизмами рода *Ruminococcus* [31; 54]. У лиц, страдающих атопическим дерматитом, была установлена связь с микроорганизмами родов *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, представленность которых чаще всего была наиболее высокой [102; 114]. При аллергической пурпуре в кале обследованных больных было отмечено преобладание родов *Megamonas*, *Parabacteroides*, *Veillonella*, *Enterococcus* [112].

Необходимо отметить, что приведенные данные из разных источников в значительной мере разнятся (особенно по α - и β -разнообразию), даже при обследовании пациентов одной нозологической группы. По-видимому, это связано с различными возрастными, гендерными различиями обследованных, характером питания и др. Однако можно с уверенностью утверждать, что микробиом кишечника играет определенную роль в патогенезе атопических и иммунологических заболеваний.

Современные представления об этиопатогенезе аллергического ринита

Аллергический ринит (АР) — это хроническое, IgE-обусловленное воспалительное рецидивирующее после контакта с причинно-значимым аллергеном заболевание, сопровождающееся насморком, заложенностью, жжением и зудом носа, многократным чиханием. Распространенность аллергического ринита в России составляет 18–38 % [12]. В США аллергическим ринитом страдают около 30 млн людей, а в детской популяции распространенность АР достигает 40 % [5; 21; 25].



Наличие аллергических заболеваний, таких как АР, крапивница, атопический дерматит, бронхиальная астма, конъюнктивит, ангионевротический отек и др., у членов семьи увеличивает риск развития АР у ребенка. При наличии таких заболеваний у обоих родителей вероятность развития алергопатологии составляет от 40 до 80 %, если болен один родитель – 20–40 % [25].

АР по клиническим и этиологическим проявлениям является неоднородным заболеванием. Выделяют различные группы аллергенов, вызывающих АР: 1) по пути поступления (ингаляционные, энтеральные, парентеральные, транспланцентарные); 2) по распределению в окружающей среде (indoor – аллергены внутри дома: домашней пыли, тараканов, домашних животных, грибов; outdoor – аллергены вне дома: пыльца и грибки); 3) по инфекционной принадлежности: неинфекционные – аллергены жилищ (эпидермальные, пыльца, пищевые, инсектные, лекарственные) и инфекционные (грибковые, бактериальные аллергены); 4) по происхождению (пищевые, инсектные, лекарственные и т.д.); 5) по химической структуре (гаптены, белковые и др.); 6) по диагностическим группам (главные и минорные) [6; 12; 25].

Наиболее распространенными аллергенами, вызывающими АР, являются ингаляционные аллергены, в частности клещи домашней пыли (25 %), пыльца деревьев, злаковых и сорных растений (50 %), аллергены домашних животных (15 %), а также плесневые грибки (5 %) [5]. В основе патогенеза АР чаще всего лежит реактивный тип реакции гиперчувствительности немедленного типа, но при длительной персистенции иммунных комплексов или недостаточной элиминации аллергена может активироваться и комплемент-зависимый вариант реакции [9; 20; 22].

При первом контакте антигена с антиген-презентирующими клетками в генетически предрасположенном организме формируется клон сенсibilизированных Th-2 лимфоцитов, которые, в свою очередь, активируют плазматические клетки к выработке реактинов – иммуноглобулинов класса Е. Формирование специфической повышенной чувствительности (иммунологическая стадия аллергических реакций) к чужеродным веществам сопровождается выработкой и накоплением специфических IgE-антител. Важно отметить, что в последнее время отмечают и значение IgG4- и IgG-антител в формировании поддержания аллергического воспаления [4]. При повторном контакте с аллергеном происходит образование комплексов антиген-антител с последующей фиксацией на клетках-мишенях (тканевых тучных клетках и базофилах). В результате изменения обмена веществ в клетках-мишенях (патохимическая стадия) происходит выброс (дегрануляция) биологически активных веществ: гистамина, серотонина, гепарина, лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов и др. В ответ на это усиливается продукция ряда цитокинов аллергического воспаления (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ГМ-КСФ) за счет активации клеток-мишеней второго порядка: эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, лимфоцитов, тромбоцитов [12]. Патофизиологическая стадия аллергических реак-



ций является результатом функционально-структурных изменений макроорганизма в ответ на выброс медиаторов аллергии и проявляется клиническими симптомами патологического процесса [19; 20; 22; 25].

Выделение характерных фенотипов для лиц, страдающих АР, затруднено ввиду большого количества генов, участвующих в реализации атопии и относительно небольшим (для генетических исследований) объемом выборки больных. Показано, что в реализации атопии участвуют десятки генов, но вклад одного гена, как правило, не превышает 5%. За развитие IgE-опосредованных реакций ответственны гены гуморального иммунного ответа, локализованные на участках 5q24-33, они содержат кластер семейства цитокинов (IL-4, IL-25, IL-5, IL-13, IL-3, GM-CSF). Одним из определяющих наследственных факторов возникновения атопической формы заболевания является полиморфизм гена Pe50ValIL-4 4Rd цепи, связанный с повышенной продукцией IgE. С развитием сезонного АР ассоциируются некоторые HLA-антигены [25].

109

Основными клиническими проявлениями АР являются чихание, заложенность носа и ринорея. При осмотре носовой полости отмечаются такие характерные изменения, как отек слизистой разной степени выраженности, слизистая оболочка бледная, иногда с синюшным оттенком, в полости имеется водянистое или пенистое отделяемое. Иногда отмечается наличие обильного серозного экссудата [25].

Выраженность клинических проявлений зависит не только от эндогенных факторов, но и от количества аллергена в окружающей среде. Получены данные, согласно которым клинические симптомы у детей с АР развиваются при содержании пыльцы амброзии в воздухе дольше 12 дней, при концентрации от 40 зерен на м³. А экспозиция аллергена более 19 дней в концентрации более 71 зерен на м³ способна провоцировать проявления бронхообструктивного синдрома [89].

Осложнения аллергического ринита

Важно отметить, что у больных АР даже вне фазы обострения наблюдается неспецифическая назальная гиперреактивность (повышенный ответ на раздражители даже неаллергической природы). При осмотре носовой полости в этот период может отмечаться так называемое минимальное персистирующее воспаление – сохранение признаков воспаления слизистой носовой полости при отсутствии симптомов заболевания [25].

АР имеет специфическую инфекционную и неинфекционную коморбидность. К неинфекционным проявлениям относятся сопутствующая аллергическая патология, аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма, атопический дерматит, гипертрофия аденоидных вегетаций.

У 40% детей с атопическим дерматитом встречается АР, что в 6–8 раз чаще, чем в общей популяции. Аллергический риноконъюнктивит сочетается с АР в 75% случаев. Заболеваемость бронхиальной астмой (БА), социально значимым заболеванием в России, по данным статистических исследований МЗ РФ, у детей составляет 1–1,5%. У детей с БА в



80 % встречается АР. Эти данные соответствует общей тенденции развития атопии – «атопическому маршу» [4; 12]. К инфекционным осложнениям АР относят бактериальные, бактериально-грибковые и вирусно-бактериальные инфекции дыхательных путей, воспаление глоточной миндалины, среднего уха. Глоточная миндалина – периферический орган иммунной системы, который вовлекается при АР в хроническое воспаление и значительно увеличивается в размере. Аденовирусная инфекция также имеет тропность к ткани миндалины, а при наличии АР формируется носительство инфекции и хронический аденоидит. При наличии респираторной сенсебилизации гиперплазия аденоидов встречается значительно чаще, чем у здоровых детей. Разрастание аденоидных вегетаций способствует увеличению назальной обструкции и ринореи, реализации синдрома постназального затекания, синдрома обструктивного апноэ сна, а также нарушению функционирования евстахиевых труб, что приводит к рецидивирующим длительным средним отитам, нередко к кондукционной тугоухости и, в последствии, к необходимости проведения кохлеарной имплантации [1; 6].

У 20–70 % детей с АР и БА встречается *Staphylococcus aureus*, а микробная обсемененность значительно выше, чем у практически здоровых детей, в 1,5–2 раза. В случаях сочетания АР и БА *Staphylococcus aureus* является основной высеваемой у больных микрофлорой, дополнительно высеивается *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.* Считается, что такие возбудители, как *Streptococcus viridans*, *Streptococcus haemolyticus*, *Neisseria* и *Klebsiella spp.*, высеиваются случайно [1; 6; 21]. Носительство *Staphylococcus aureus* при АР сочетается с более выраженной заложенностью носа и длительными риносинуситами. У таких больных при наличии синдрома постназального затекания отмечена высокая частота бронхитов, для них характерны длительные средние отиты (по 2–4 недели, не отвечают на антибактериальную терапию). У детей с АР с бактериальной колонизацией на слизистой носоглотки более выражена сенсебилизация к аллергенам в сравнении с детьми с АР без бактериальной колонизации [21].

При терапии АР и БА широко применяют интраназальные и ингаляционные кортикостероиды. В результате их использования нередко высеивается грибковая флора, представленная грибами рода *Candida* (*C. albicans* (82 %), *C. parapsilosis* (9 %), *C. tropicalis* (6 %), *C. krusei* (3 %)) [9]. В связи с этим рекомендовано каждые 6–12 месяцев проводить противогрибковую терапию у детей с АР [9; 25]. Известно, что грибково-бактериальная флора создает симбиоз, проникая во внутритканевое пространство, создавая микробные эвазии и ускользая от защитных механизмов врожденного иммунного ответа [2]. Важно подчеркнуть, что при обострении аллергического воспаления количество грибково-бактериальной флоры высеивается значительно больше и чаще именно в ассоциациях [21].

Таким образом, ранее проведенные исследования назальной микрофлоры у детей с различными вариантами АР позволили установить определенную взаимосвязь между клиническими проявлениями заболевания и спектром высеиваемых микроорганизмов.



Предварительная концепция участия назальной и кишечной микробиоты в патогенезе развития осложнений аллергического ринита

Можно сделать вывод, что в научной литературе достаточно подробно описано наличие ассоциаций между рядом заболеваний (и не только иммунозависимых) и таксономическим составом микробиоты кишечника. До конца не решенными остались вопросы о количестве и составе микробиоты, населяющей носовую полость в норме и при патологии. Сведения о микробиоте, населяющей назальный этаж (носовая полость, рот, ротоглотка) мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ), достаточно разнообразны. Формирование микробиоты, колонизирующей носоглотку, начинается с первых минут жизни человека микроорганизмами, получаемыми от матери. В первые месяцы в микробиоте передней части носа отмечен значительный удельный вес *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* или *Moraxella*. Важно отметить, что таксономический профиль у детей в первый год жизни имел существенные различия в зависимости от вида родоразрешения. Обнаружено, что дети, родившиеся с помощью кесарева сечения, в носовой полости имеют более высокую долю *Firmicutes*, *Staphylococcus* и более низкое количество *Corynebacterium* по сравнению с детьми, родившимися естественным путем [97]. Авторы подчеркивают, что количество и композиции микроорганизмов изменяются по мере взросления ребенка и во многом зависят от его окружения, экологических факторов и типа вскармливания [88; 116]. В этих исследованиях отмечено, что профиль микробиоты в младенческом возрасте характеризуется нестабильностью. На сегодняшний день принято считать, что индивидуальный спектр микробных ассоциаций становится относительно стабильным к трем годам [88; 105; 116]. Помимо возрастных отличий, состав микробиоты и соотношение таксонов существенно различаются в зависимости от уровня локализации в дыхательных путях соответственно строению слизистой оболочки (ороговевающий плоский эпителий с сальными железами в носдрах, многорядный призматический реснитчатый эпителий в пазухах и носовых ходах), влажности воздуха [99]. Так, в среднем носовом ходе наиболее распространенными микроорганизмами являются *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes* [91; 99]. Таким образом, на качественный и количественный составы микробиоты носовой полости влияет (особенно в раннем возрасте) ряд факторов: способ родоразрешения, колонизируемый эпителий, характерный для той или иной области, интенсивность контакта с окружающей средой и экологические факторы, возраст.

Таксономический состав микробиоты у взрослых здоровых лиц в назальной полости также подвержен значительным вариациям. В бактериальных сообществах преобладали актинобактерии, *Firmicutes*, а в некоторых случаях протеобактерии. *Corynebacteriaceae* и *Propionibacteriaceae* были наиболее распространенными семействами актинобактерий в полости носа, причем удельный вес *Corynebacteriaceae* и *Propionibacteri-*



aceae у отдельных индивидуумов варьировался от 0,4 до 62,8%. Данный факт позволил выделить 4 профиля микробных ассоциаций по разнообразию флоры и ее обилию, характерных для этой области [30; 91; 117]. Кристина Басис и соавторы в 2014 г. описали существенные отличия между микробными ассоциациями в полости носа и ротовой полости. В ротовой полости *Streptococcaceae* была самой многочисленной семьей *Firmicutes*, а у нескольких субъектов — самой многочисленной семьей в целом. Также представители *Veillonellaceae* были более распространены. Полость носа по сравнению с ротовой полостью содержала более высокие уровни *Comamonadaceae* [30].

Менее изучен вопрос о количественном и таксономическом разнообразии микробиоты при патологии. В специальной литературе отмечается, что бактериальные инфекции приводят к заметным изменениям состава микробных ассоциаций, населяющих носовую полость [40; 49; 92; 99]. В зависимости от характера патологии — хронической или острой формы, инфекционного агента, локализации — у пациентов с сезонным риносинуситом (СРС) в образцах отмечено высокое содержание *Streptococcus*, *Haemophilus* и *Fusobacterium spp.* на фоне потери бактериального разнообразия по сравнению со здоровыми контролями. Образцы, взятые из среднего носового хода у пациентов с СРС и носовыми полипами, были обогащены *Staphylococcus*, *Alloiococcus* и *Corynebacterium spp.* [75; 101]. У лиц с хроническим аллергическим ринитом отмечается более высокая бактериальная обсемененность, чем у здоровых. В бактериальном спектре ведущую роль играет *Staphylococcus aureus*, сочетающаяся с *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, редко высеваются *Streptococcus viridans*, *Streptococcus haemolyticus*, *Neisseria* и *Klebsiella spp.* [21]. В исследованиях Е. А. Коупа и соавторов [43] показано, что пациентов с хроническим ринитом по специфическим паттернам бактериальной колонизации можно условно разделить на четыре подгруппы в зависимости от преобладания в ассоциациях *Streptococcaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Staphylococcaceae*. Представители каждой из этих групп инициируют несколько отличные типы воспалительного Th1-иммунного ответа, ассоциированного с повышенной экспрессией генов различных интерлейкинов. Это позволило авторам обосновать вывод о необходимости выработки индивидуальной стратегии терапии [43]. Ряд авторов отмечают, что у этих пациентов на фоне кортикостероидной терапии нередко высевается грибковая флора, представленная родами *Candida* (*C. albicans* (82%), *C. parapsilosis* (9%), *C. tropicalis* (6%), *C. krusei* (3%)). Причем в фазе обострения заболевания ассоциации грибково-бактериальной флоры высеваются гораздо чаще [9; 21]. Такие симбиотические ассоциации снижают эффективность как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа и требуют регулярных курсов антигрибковой терапии [9; 57]. Таким образом, мы можем отметить, что профилирование генов 16S rRNA для оценки видового разнообразия микробиома позволило выявить существенные отличия между микробными ассоциациями, населяющими носовую и ротовую полости, у здоровых доноров и лиц с острой и хронической патологией носо-, ротоглотки.



Как показано выше, микробная флора, населяющая назальный этаж МАЛТ, достаточно разнообразна и изменяется под влиянием целого ряда факторов как у здоровых лиц, так и при патологических состояниях. Ее роль в развитии осложнений аллергического ринита не является до конца установленной. По-видимому, изменение количества и состава микробных ассоциаций при патологических состояниях нарушает стройный механизм активации и супрессии местного иммунитета и может приводить к развитию инфекционных заболеваний ЛОР-органов и дыхательной системы. Связь между особенностями микробиоты носовой полости и наличием осложнений хронического аллергического ринита раскрыта предположительно и требует углубленных исследований в части патофизиологических механизмов формирования типов иммунного ответа, зависящих от композиций микробиоты.

Тем не менее ряд авторов предложили ввести в комплексное лечение АР коррекцию микробиоты назальной полости [3; 76; 116]. Для нормализации микробного состава рекомендовано использовать трансплантацию микробиоты от здоровых доноров. Данный метод, предположительно, сможет оказать положительное влияние на численность и функционирование патогенных микроорганизмов [3; 76; 105]. Однако, на наш взгляд, отдаленные результаты подобной терапии являются дискуссионными. Некоторые исследователи предлагают применять пробиотики в терапии аллергического ринита [14; 21]. Другие авторы настаивают на ранней коррекции микробиоты кишечника для детей, получавших антибиотики [68]. Каждый из предложенных методов имеет свои плюсы и минусы и нуждается в проверке.

По нашему мнению, наиболее оптимальным и безопасным в комплексном лечении аллергического ринита может быть применение бактериальных лизатов, важнейшим компонентом которых являются пептидгликаны. Пептидгликаны, входящие в состав бактериальных стенок грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий, — одни из важнейших регуляторов иммунобиологической реактивности мукозального иммунитета [8]. Воздействуя на ряд рецепторов врожденного иммунитета, пептидгликаны способствуют формированию адаптивного иммунного ответа слизистых и тем самым усиливают противобактериальный и противовирусный иммунитет, восстанавливая баланс микрофлоры назальной полости. Мы предполагаем, что при аллергическом рините, особенно при его персистирующей форме, нарушается тонкий баланс между активацией и иммуносупрессией мукозального иммунитета, что в конечном итоге приводит к инфекционным осложнениям этого заболевания. Ринорея, один из основных симптомов аллергического ринита, способствует изменению таксономического состава микробиоты слизистых носовой полости, соответственно нарушает барьерную функцию мукозального иммунитета, что приводит к развитию коморбидных состояний.

На основании вышеизложенного нам представляется актуальным изучение роли назальной и кишечной микробиоты в патогенезе осложнений аллергического ринита. Планируемое нами изучение α - и β -разнообразия, таксономического состава микробиоты на уровне ро-



дов в носовой полости и в кишечнике у детей с аллергическим ринитом в фазе обострения и ремиссии, а также у здоровых детей позволит расширить фундаментальные знания в области значимости влияния микробиоты на физиологические и патологические процессы в человеческом организме.

Выводы

1. Микробиоте принадлежит важнейшая роль в формировании и поддержании иммунобиологической реактивности организма.
2. Для идентификации и сравнения микробных сообществ организма основными методами изучения являются профилирование генов 16S rRNA и метагеномное секвенирование.
3. Микробиота, в первую очередь кишечная, как фактор, регулирующий деятельность иммунной системы, играет определенную роль в патогенезе иммунозависимых заболеваний.
4. В основе развития аллергического ринита лежит опосредованная IgE воспалительная реакция слизистой оболочки полости носа в результате попадания на нее аллергенов.
5. При аллергическом рините, особенно при его персистирующей форме, нарушается тонкий баланс между активацией и иммуносупрессией мукозального иммунитета, который в конечном итоге приводит к инфекционным осложнениям этого заболевания.

Список литературы

1. *Аллергический ринит у детей : рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините.* М., 2015.
2. *Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П.* Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина // *Инфекция и иммунитет.* 2012. Т. 2, №3. С. 581–596.
3. *Джапаридзе Л.А., Суворов А.Н.* Изучение микробиома человека как основы для коррекции инфекционных и неинфекционных патологий // *Региональная экология.* 2018. №4 (54). С. 16–27.
4. *Ильина Н.И.* Эпидемия аллергии – в чем причины? // *Российский алергологический журнал.* 2004. №1. С. 37–41.
5. *Камалтынова Е.М.* Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика аллергических заболеваний у детей г. Томска и Томской области : автореф. ... дис. д-ра мед. наук. Томск, 2013.
6. *Аллергический ринит у детей : клинические рекомендации.* М., 2016.
7. *Ковальчук Л.В.* Современные проблемы клинической иммунологии в свете новых представлений о врожденном иммунитете // *Лекции по педиатрии: иммунология.* М., 2010. Т. 9.
8. *Козлов И.Г.* Микробиота, мукозальный иммунитет, и антибиотики: тонкости взаимодействия // *Российский медицинский журнал.* 2018. №8 (1). С. 19–27.
9. *Лисовская С.А., Глушко Н.И., Халдеева Е.В.* Патогенные свойства штаммом грибов рода *Candida* при инфекциях верхних дыхательных путей // *Практическая медицина.* 2000. №4 (23). С. 38–39.
10. *Марков А.В.* Проблема происхождения эукариот // *Палеонтологический журнал.* 2005. №2. С. 3–12.



11. Недоспасов С. А. Врожденный иммунитет и его механизмы. М., 2012.
12. Никифорова Г. Н., Федоскова Т. Г., Свистушкин В. М. Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов // Российский медицинский журнал. 2018. №8 (I). С. 46–52.
13. Новое в физиологии мукозального иммунитета/ под ред. А. В. Караулова, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, Ю. В. Несвижского. М., 2015.
14. Подопригора Г. И., Кафарская Л. И., Байнов Н. А. Гнотобиология в современных медико-биологических исследованиях // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67. С. 63–70.
15. Программа ВОЗ ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). 2001.
16. Суворов А. Н. Мир микробов и человек // Природа. 2015. №5 (1197). С. 11–19.
17. Суворов А. Н. Полезные микробы – кто они? // Природа. 2009. №7 (1127). С. 21–30.
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита М., 2013.
19. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А. Иммунология. Атлас. М., 2011.
20. Хаитов Р. М. Иммунология : учебник. М., 2011.
21. Шарифуллина А. А., Баязитова Л. Т., Агафонова Е. В. Микробиоценозы полости носа у детей с различными вариантами аллергического ринита и подходы к терапии // Практическая медицина. 2007. №4 (23). С. 35–38.
22. Ярилин А. А. Иммунология : учебник. М., 2010.
23. Akira S., Takeda K. Toll-like receptors in innate immunity // Inter. Immunol. 2005. Vol. 17 (1). P. 1–14.
24. Allaband C., McDonald D., Minich J. J. et al. Microbiome 101: studying, analyzing, and interpreting gut microbiome data for clinicians // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019. Vol. 17, iss. 2. P. 2018–230.
25. Brożek J. L. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision // American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. 2017. Vol. 140, iss. 4. P. 950–958.
26. Aragón I. M., Herrera-Imbroda B., Queipo-Ortuño M. I. et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease // Eur. Urol. Focus. 2018. №4 (1). P. 128–138. doi: 10.1016/j.EUF.2016.11.001.
27. Arrieta M.-C., Stiemsma L. T., Dimitriu P. A. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // Sci. Transl. Med. 2015. №7 (307). 307ra152-307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
28. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011. №473 (7346). P. 174–180. doi: 10.1038/nature09944.
29. Bacterial evasion of host immune responses / eds. B. Henderson, P. C. F. Oyston. Cambridge University Press, 2003.
30. Bassis C. M., Tang A. L., Young V. B., Pynnonen M. A. The nasal cavity microbiota of healthy adults // Microbiome. 2014. №2. P. 27.
31. Berni Canani R., Sangwan N., Stefa A. T. et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants // ISME J. 2016. №10 (3). P. 742–750.
32. Borgdorff H., van der Veer C., van Houdt R. et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands // PLoS One. 2017. №12 (7). e0181135. doi: 10.1371/journal.pone.0181135.
33. Caporaso J. G. et al. Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms // The ISME Journal. 2012. Vol. 6, iss. 8. P. 1621.
34. Cash H. L., Whitham C. V., Behrendt C. L., Hooper L. V. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin // Science. 2006. Vol. 313. P. 1126–1130.



35. Chen G.Y., Nunez G. Gut immunity: a NOD to the commensals // *Current Biology*. 2008. Vol. 19. P. 171–174
36. Chen T., Long W., Zhang C. et al. Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella- versus Bacteroides-dominated* gut microbiota // *Sci Rep*. 2017. №7 (1). 2594. doi: 10.1038/s41598-017-02995-4.
37. Chen T., Yu W.-H., Izard J. et al. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information // *Database*. 2010. №2010 (0). baq013-baq013. doi: 10.1093/database/baq013.
38. Chen Y.E., Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges // *J Am Acad Dermatol*. 2013. №69 (1). P. 143–155. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.016.
39. Chiu C.Y., Cheng M.L., Chiang M.H. et al. Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma // *Pediatr Allergy Immunol*. 2019. №30 (7). P. 689–697.
40. Choi C.H., Poroyko V., Watanabe S. et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasal microbiota // *Am J Rhinol Allergy*. 2014. №28. P. 281–286.
41. Chu H., Mazmanian S. K. Innate immune recognition of the microbiota promotes hostmicrobial symbiosis // *Nat. Immunol*. 2013. Vol. 14 (7). P. 668–675.
42. Cohen L.J., Han S., Huang Y.-H., Brady S.F. Identification of the Colicin V Bacteriocin Gene Cluster by Functional Screening of a Human Microbiome Metagenomic Library // *ACS Infect Dis*. 2018. №4(1). P. 27–32. doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00081.
43. Cope E.K., Goldberg A.N., Pletcher S.D., Lynch S.V. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and clinically divergent consequences // *Microbiome*. 2017. №5 (1). P. 53.
44. Costalonga M., Herzberg M.C. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries // *Immunol Lett*. 2014. №162(2). P. 22–38. doi: 10.1016/J.IMLET.2014.08.017.
45. Cui X., Guo Y., Wang Q., Li X. /MiR-199-3p/Dnmt3a/STAT3 signaling pathway in the ovalbumin-induced allergic rhinitis // *Exp Physiol*. 2019. №104 (8). P. 1286–1295. doi: 10.1113/EP087751/(Cui X et al).
46. Davila A.-M., Blachier F., Gotteland M. et al. Intestinal luminal nitrogen metabolism: Role of the gut microbiota and consequences for the host // *Pharmacol Res*. 2013. №68 (1). P. 95–107. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.005.
47. de Aguiar Vallim T.Q., Tarling E.J., Edwards P.A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism // *Cell Metab*. 2013. №17 (5). P. 657–669. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.013.
48. Derrien M., Collado M.C., Ben-Amor K. et al. The Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract // *Appl Environ Microbiol*. 2008. №74 (5). P. 1646–1648. doi: 10.1128/AEM.01226-07.
49. Desrosiers M. Refractory chronic rhinosinusitis: pathophysiology and management of chronic rhinosinusitis persisting after endoscopic sinus surgery // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004. №4 (3). P. 200–207.
50. Di Paola M., Cavalieri D., Albanese D. et al. Alteration of Fecal Microbiota Profiles in Juvenile Idiopathic Arthritis. Associations with HLA-B27 Allele and Disease Status // *Front Microbiol*. 2016. №7. 1703. doi: 10.3389/fmicb.2016.01703.
51. Di Pilato V., Freschi G., Ringressi M.N. et al. The esophageal microbiota in health and disease // *Ann N Y Acad Sci*. 2016. №1381 (1). P. 21–33. doi: 10.1111/nyas.13127.
52. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M. et al. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract // *MBio*. 2017. №8(1). doi: 10.1128/mBio.02287-16.
53. Dinan T.G., Cryan J.F. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease // *Gastroenterol Clin North Am*. 2017. №46 (1). P. 77–89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007.



54. *Fazlollahi M., Chun Y., Grishin A. et al.* Early-life gut microbiome and egg allergy // *Allergy*. 2018. №73 (7). P. 1515–1524. doi: 10.1111/all.13389.
55. *Fernando M.R., Saxena A., Reyes J.-L., McKay D.M.* Butyrate enhances antibacterial effects while suppressing other features of alternative activation in IL-4-induced macrophages // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016. №310 (10). G822-31. doi: 10.1152/ajpgi.00440.2015.
56. *Fischbach M.A., Segre J.A.* Signaling in Host-Associated Microbial Communities // *Cell*. 2016. №164 (6). P. 1288–1300. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.037.
57. *Gelber J.T., Cope E.K., Goldberg A.N., Pletcher S.D.* Evaluation of Malassezia and Common Fungal Pathogens in Subtypes of Chronic Rhinosinusitis // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016. №71 (4). P. 475–494.
58. *Gupta V.K., Paul S., Dutta C.* Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity // *Front Microbiol*. 2017. №8. P. 1162. doi: 10.3389/fmicb.2017.01162.
59. *Hamer H.M., Jonkers D., Venema K. et al.* Review article: the role of butyrate on colonic function // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007. №27 (2). P. 104–119. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x.
60. *Holden N.S., Gong W., King E.M. et al.* Potentiation of NF-kappaB-dependent transcription and inflammatory mediator release by histamine in human airway epithelial cells // *Br. J. Pharmacol*. 2007. Vol. 152. №6. P. 891–902.
61. *Holzer P., Farzi A.* Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis // *Adv Exp Med Biol*. 2014. №817. P. 195–219. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9.
62. *Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al.* Molecular Analysis of Commensal Host-Microbial Relationships in the Intestine // *Science*. 2001. №291 (5505). P. 881–884. doi: 10.1126/science.291.5505.881.
63. *Hooper L.V.* Do symbiotic bacteria subvert host immunity? // *Nat. Rev. Microbiol*. 2009. Vol. 7. P. 367–374.
64. *Hooper L.V., Gordon J.I.* Commensal host-bacterial relationships in the gut // *Science*. 2001. Vol. 292. P. 1115–1118.
65. *Hsiao W.W., Metz C., Singh D.P., Roth J.* The microbes of the intestine: an introduction to their metabolic and signaling capabilities // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2008. Vol. 37. P. 857–871.
66. *Iwasaki A.* Mucosal dendritic cells // *Annu. Rev. Immunol*. 2007. Vol. 25. P. 381–418.
67. *Janeway C.A.* Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology // *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1989. №54. P. 1–13.
68. *Ni J., Friedman H., Boyd B.C. et al.* Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood // *BMC Pediatrics*. 2019. Vol. 19, iss. 225.
69. *Jeon S.G., Kayama H., Ueda Y. et al.* Probiotic *Bifidobacterium breve* induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon // *PLoS Pathog*. 2012. Vol. 8. e1002714.
70. *Johansson M.E., Larsson J.M., Hansson G.C.* The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108. Suppl. 1. P. 4659–4665.
71. *Johansson M.E., Sjövall H., Hansson G.C.* The gastrointestinal mucus system in health and disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013. Vol. 10 (6). P. 352–361.
72. *Jung T.-H., Park J.H., Jeon W.-M., Han K.-S.* Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colorectal cells by stimulating mucin secretion and MAPK signaling pathway // *Nutr Res Pract*. 2015. №9(4). P. 343–349. doi: 10.4162/nrp.2015.9.4.343.
73. *Klimenko N. et al.* Microbiome responses to an uncontrolled short-term diet intervention in the frame of the Citizen Science Project // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, iss. 5. P. 576.



74. Kramer P., Bressan P. Humans as Superorganisms: How Microbes, Viruses, Imprinted Genes, and Other Selfish Entities Shape Our Behavior // *Perspect Psychol Sci.* 2015. №10 (4). P. 464–481. doi: 10.1177/1745691615583131.
75. Lal D., Keim P., Delisle J. et al. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects // *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017. №7 (6). P. 561–569.
76. Lee J.T., Frank D.N., Ramakrishnan V. Microbiome of the paranasal sinuses: Update and literature review // *Am J Rhinol Allergy.* 2016. №30 (1). P. 3–16.
77. Liu R. H. et al. Self-contained, fully integrated biochip for sample preparation, polymerase chain reaction amplification, and DNA microarray detection // *Analytical chemistry.* 2004. Vol. 76, iss. 7. P. 1824–1831.
78. Macfarlane G.T., Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health // *J AOAC Int.* №95 (1). P. 50–60.
79. Macpherson A.J., Gatto D., Sainsbury E. et al. A primitive T cell independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria // *Science.* 2000. Vol. 288. P. 2222–2226.
80. Macpherson A. J., Hunziker L., McCoy K., Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms // *Microbes Infect.* 2001. Vol. 3. P. 1021–1035.
81. Man W.H., de Steenhuijsen P. W.A.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health // *Nat Rev Microbiol.* 2017. №15 (5). P. 259–270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
82. Mazmanian S.K., Liu C.H., Tzianabos A.O., Kasper D.L. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system // *Cell.* 2005. Vol. 122. P. 107–118.
83. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity // *Nature.* 1997. №388 (6640). P. 394–397.
84. Melnik A. V. et al. Coupling targeted and untargeted mass spectrometry for metabolome-microbiome-wide association studies of human fecal samples // *Analytical chemistry.* 2017. Vol. 89, iss. 14. P. 7549–7559.
85. Schaefer M., Enck P. Effects of a probiotic treatment (*Enterococcus faecalis*) and open-label placebo on symptoms of allergic rhinitis: study protocol for a randomised controlled trial // *BMJ Open.* 2019. №9 (10). e031339.
86. Patrascu O., Béguet-Crespel F., Marinelli L. et al. A fibrolytic potential in the human ileum mucosal microbiota revealed by functional metagenomics // *Sci Rep.* 2017. №7 (1). 40248. doi:10.1038/srep40248.
87. Pearson C., Uhlig H. H., Powrie F. Lymphoid microenvironments and innate lymphoid cells in the gut // *Trends Immunol.* 2012. Vol. 33. P. 289–296.
88. Peterson S.W., Knox N.C., Golding G.R. et al. A Study of the Infant Nasal Microbiome Development over the First Year of Life and in Relation to Their Primary Adult Caregivers Using cpn60 Universal Target (UT) as a Phylogenetic Marker // *PLoS One.* 2016. №11 (3). e0152493.
89. Jones N.R., Agnew M., Banic I. et al. Ragweed pollen and allergic symptoms in children: Results from a three-year longitudinal study // *Sci Total Environ.* 2019. №683. P. 240–248. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.284/(Jones NR et al.).
90. Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota // *FEMS Microbiol. Rev.* 2014. Vol. 38. P. 996–1047.
91. Ramakrishnan V.R., Feazel L.M., Gitomer S.A. et al. The microbiome of the middle meatus in healthy adults // *PLoS One.* 2013. №8 (12). e85507.
92. Rawls M., Ellis A.K. The microbiome of the nose // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019. №122 (1). P. 17–24.



93. Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B., Bajaj J.S. Bile acids and the gut microbiome // *Curr Opin Gastroenterol*. 2014. №30 (3). P. 332–338. doi: 10.1097/MOG.000000000000057.
94. Ríos-Covián D., Ruas-Madiedo P., Margolles A. et al. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health // *Front Microbiol*. 2016. №7. P. 185. doi: 10.3389/fmicb.2016.00185.
95. Segata N. et al. Computational meta'omics for microbial community studies // *Molecular systems biology*. 2013. Vol. 9, iss. 1.
96. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS Biol*. 2016. №14 (8). e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
97. Shilts M.H., Rosas-Salazar C., Tovchigrechko A. et al. Minimally Invasive Sampling Method Identifies Differences in Taxonomic Richness of Nasal Microbiomes in Young Infants Associated with Mode of Delivery // *Microb Ecol*. 2016. №71 (1). P. 233–242.
98. Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease // *Curr Opin Gastroenterol*. 2015. №31(1). P. 69–75. doi: 10.1097/MOG.000000000000139.
99. Sjögren Y.M., Jenmalm M.C., Böttcher M.F. et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age // *Clin Exp Allergy*. 2009. №39. P. 518–526.
100. Smith P.D., Ochsenbauer-Jambor C., Smythies L.E. Intestinal macrophages: unique effector cells of the innate immune system // *Immunol. Rev*. 2005. Vol. 206. P. 149–159.
101. Dimitri-Pinheiro S., Soares R., Barata P. The Microbiome of the Nose – Friend or Foe? *Allergy & Rhinology* 2020. №11. 2152656720911605.
102. Song H., Yoo Y., Hwang J. et al. Faecalibacterium prausnitzii subspecies – level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. №137 (3). P. 852–860. doi: 10.1016/J.JACI.2015.08.021.
103. Stiemsma L.T., Arrieta M.-C., Dimitriu P.A. et al. Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma // *Clin Sci*. 2016. №130 (23). P. 2199–2207. doi: 10.1042/CS20160349.
104. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J. et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood // *Nat Commun*. 2018. №9 (1). 141. doi: 10.1038/s41467-017-02573-2.
105. Vorovor A., Karaseva A., Kotyleva M. et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota // *Frontiers in Microbiology*. 2018. Vol. 9. 1869.
106. Tang H., Li T., Han X., Sun J. TLR4 antagonist ameliorates combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) by reducing inflammatory monocytes infiltration in mice model // *Int Immunopharmacol*. 2019. №73. P. 254–260. doi: 10.1177/1945892419850924/(Tang H et al.).
107. Tiso M., Schechter A.N. Nitrate Reduction to Nitrite, Nitric Oxide and Ammonia by Gut Bacteria under Physiological Conditions // *PLoS One*. 2015. №10 (3). e0119712. doi: 10.1371/journal.pone.0119712.
108. Tomasova L., Konopelski P., Ufnal M. Gut Bacteria and Hydrogen Sulfide: The New Old Players in Circulatory System Homeostasis // *Molecules*. 2016. №21 (11). P. 1558. doi: 10.3390/molecules21111558.
109. Ubeda C., Pamer E. G. Antibiotics, microbiota, and immune defense // *Trends Immunol*. 2012. Vol. 33 (9). P. 459–466.
110. Varadi L. et al. Methods for the detection and identification of pathogenic bacteria: past, present, and future // *Chemical Society Reviews*. 2017. Vol. 46, iss. 16. P. 4818–4832.



111. Wang Q., Li F., Liang B. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in asthma in UK adults // BMC Microbiol. 2018. №18 (1). 114. doi: 10.1186/s12866-018-1257-x.
112. Wang X., Zhang L., Wang Y. et al. Gut microbiota dysbiosis is associated with Henoch-Schönlein Purpura in children // Int Immunopharmacol. 2018. №58. P. 1–8. doi: 10.1016/j.intimp.2018.03.003.
113. Wlodarska M., Finlay B. B. Host immune response to antibiotic perturbation of the microbiota // Nature. 2010. Vol. 3 (2). P. 100–103.
114. Wopereis H., Sim K., Shaw A. et al. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: Effects of prebiotics and role in eczema development // J Allergy Clin Immunol. 2018. №141 (4). 1334–1342.e5. doi: 10.1016/J.JACI.2017.05.054.
115. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes // Science. 2011. №334 (6052). P. 105–108. doi: 10.1126/science.1208344.
116. Yamanishi S., Pawankar R. Current advances on the microbiome and role of probiotics in upper airways disease // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020. №20 (1). P. 30–35.
117. Yan M., Pamp S.J., Fukuyama J. et al. Nasal microenvironments and interspecific interactions influence nasal microbiota complexity and *S. aureus* carriage // Cell Host Microbe. 2013. №14. P. 631–640.
118. Yong E. Gut microbial «enterotypes» become less clear-cut // Nature. 2012. doi: 10.1038/nature.2012.10276.

Об авторах

Андрей Геннадьевич Гончаров — канд. мед. наук, ст. науч. сотр., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: AGoncharov@kantiana.ru

Андрей Петрович Продеус — д-р мед. наук, проф., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: prodeus@mail.ru

Маргарита Андреевна Шевченко — науч. сотр., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: lionsorciere@gmail.com

Айшат Зиябутдиновна Мархайчук — асп., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: ayshat.90@rambler.ru

Алина Сергеевна Разина — клинический ординатор, Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: dr.razina.alina@gmail.com

Екатерина Андреевна Гончарова — студ., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: katty98.98@mail.ru

Александр Михайлович Маляров — главный врач ГБКЗ «Детская областная больница Калининградской области», Россия.

E-mail: dob@infomed39.ru



Елена Викторовна Русина — ассист., Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Россия.

E-mail: rusina_elena@inbox.ru

The authors

Dr Andrei G. Goncharov, Senior Research Fellow, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: AGoncharov@kantiana.ru

Prof. Andrei P. Prodeus, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: prodeus@mail.ru

Margarita A. Shevchenko, Research Fellow, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: lionsorciere@gmail.com

Aishat Z. Markhaychuk, PhD Student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: ayshat.90@rambler.ru

Alina S. Razina, Clinical Resident, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: dr.razina.alina@gmail.com

Ekaterina A. Goncharova, Undergraduate Student, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: katty98.98@mail.ru

Alexander M. Malyarov, Head Doctor of the State Children's Clinical Hospital «Children's Regional Hospital of the Kaliningrad Region», Russia.

E-mail: dob@infomed39.ru

Elena V. Rusina, Assistant, Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia.

E-mail: rusina_elena@inbox.ru