

Метаболический потенциал микробиоты на фоне гельминтной инвазии как инструмент управления бронхиальной астмой

Соколова Т.С., Мальчук В.Н., Зайцева А.Д., Федорова О.С., Карпова М.Р.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)
Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель – провести анализ современных экспериментальных и клинических исследований, направленных на оценку метаболической активности микробиоты при бронхиальной астме (БА) и гельминтных инвазиях.

Бронхиальная астма относится к числу глобальных проблем здравоохранения, имеющих большую социально-экономическую значимость, является одним из самых распространенных хронических гетерогенных заболеваний дыхательных путей. В последние годы накоплено множество данных, указывающих на то, что состояние микробиоты кишечника является одним из важнейших факторов, определяющих состояние здоровья человека, в том числе влияющих на иммунные механизмы развития аллергических болезней в детском возрасте. Дисбиотическое состояние микробиоты кишечника обусловлено не только изменениями структуры, но и нарушениями ее метаболизма. В соответствии концепцией «ось кишечник – легкие» поддержание нормальной микробиоты кишечника, коррекция ее нарушений, в том числе стратегии, направленные на активацию синтеза короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике, могут стать новым способом профилактики и лечения хронических респираторных заболеваний у детей. В свою очередь, в экспериментальных и эпидемиологических исследованиях показана иммуномодулирующая способность гельминтов. Предполагается, что воздействие на состав и функцию кишечного микробиома является одним из механизмов, посредством которых гельминты влияют на иммунный ответ организма хозяина и течение БА.

Ключевые слова: кишечная микробиота, гельминтные инвазии, короткоцепочечные жирные кислоты, бронхиальная астма

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант «Микробиота в системе “паразит–хозяин” и ее метаболический потенциал как инструмент управления бронхиальной астмой», № 22-75-00078).

Для цитирования: Соколова Т.С., Мальчук В.Н., Зайцева А.Д., Федорова О.С., Карпова М.Р. Метаболический потенциал микробиоты на фоне гельминтной инвазии как инструмент управления бронхиальной астмой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):150–158. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-150-158>.

Metabolic potential of gut microbiota in helminth infections as a way to achieve bronchial asthma control

Sokolova T.S., Malchuk V.N., Zaytseva A.D., Fedorova O.S., Karpova M.R.

Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the review was to analyze modern experimental studies and clinical trials aimed at assessing metabolic activity of gut microbiota in bronchial asthma (BA) and helminth infections.

Being one of the most common chronic heterogeneous respiratory diseases, bronchial asthma secures its place among global health problems of great socioeconomic importance. In recent years, a lot of data has been accumulated indicating that the state of gut microbiota is an important factor determining the state of human health and affecting immune mechanisms underlying the development of allergic diseases in childhood. Dysbiosis of gut microbiota is due not only to changes in its composition, but also to disturbances in its metabolism. In accordance with the “gut – lung axis” concept, maintaining healthy gut microbiota and correcting its disorders, including strategies aimed at activating synthesis of short-chain fatty acids in the intestine, may become a new way to prevent and treat chronic respiratory diseases in childhood. In turn, experimental and epidemiological studies have shown the immunomodulatory activity of helminths. It is assumed that their impact on the composition and function of gut microbiota is one of the mechanisms by which helminths influence the immune response of the host and the course of BA.

Keywords: gut microbiota, helminth infection, short-chain fatty acids, bronchial asthma

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

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant “Microbiota in the host – parasite interaction and its metabolic potential as a way to achieve bronchial asthma control”, No. 22-75-00078).

For citation: Sokolova T.S., Malchuk V.N., Zaytseva A.D., Fedorova O.S., Karpova M.R. Metabolic potential of gut microbiota in helminth infections as a way to achieve bronchial asthma control. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):150–158. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-150-158>.

ВВЕДЕНИЕ

Мировая статистика свидетельствует о росте хронических неинфекционных болезней, в том числе аллергических, что является ключевой проблемой здравоохранения. Изучение факторов риска, разработка профилактических мероприятий и поиск новых подходов терапии социально значимых заболеваний человека являются приоритетным направлением в сфере охраны здоровья населения. Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических гетерогенных заболеваний дыхательных путей, от которого страдают пациенты разного возраста, и сопровождается значительным снижением качества жизни больных и их семей, а также существенным экономическим ущербом, что сохраняет значимость проблемы в глобальной повестке медицинской науки [1].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о возможной связи между высокой распро-

страненностью аллергии и снижением воздействия определенных инфекционных агентов и микробиоты в детском возрасте в результате изменения диетических привычек, улучшения гигиенических условий, нерационального использования антибактериальных препаратов и других факторов, тогда как проживание в сельской местности, контакт с домашними животными, подверженность гельминтным инвазиям оказывают протективный эффект [2]. В настоящее время существует несколько гипотез, которые объясняют связь между распространенностью аллергических болезней и изменениями окружающей среды, произошедшими в последние десятилетия, такими как урбанизация, жилищные условия, питание и снижение микробной и паразитарной экспозиции [3–5]. Согласно «гигиенической гипотезе», недостаточность инфекционной стимуляции в детском возрасте связана с изменениями в иммунной системе, которые предрасполагают к развитию аллергии [3]. Позже предложена «гипотеза биоразнообразия», в

соответствии с которой контакт с природной средой обогащает микробиому человека, снижая риск развития хронических неинфекционных заболеваний [5].

Накоплено множество данных, указывающих на то, что микробиота кишечника является одним из важнейших факторов, определяющих здоровье человека, в том числе влияющих на иммунные механизмы развития аллергических болезней в детском возрасте [6]. При этом исследования последних лет демонстрируют необходимость оценки и значимость не только таксономического состава микробиоты, но и ее метаболической активности. Наряду с этим существуют данные о связи между индуцированными гельминтами изменениями микробного состава с подавлением аллергического воспаления при БА [7, 8]. В настоящее время эффекты взаимодействия микробиоты и гельминтов в отношении контроля БА остаются в значительной степени неизвестными. Цель настоящего обзора – провести анализ современных экспериментальных и клинических исследований, направленных на оценку метаболической активности микробиоты при бронхиальной БА и гельминтных инвазиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научных публикаций результатов клинических и экспериментальных исследований, направленных на изучение влияния микробиоты кишечника при БА на фоне гельминтной инвазии. Поиск проведен с использованием электронно-поисковой системы PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) и научной электронной библиотеки eLibrary (<https://www.elibrary.ru/>). В обзоре представлены оригинальные статьи, опубликованные с 1 января 2012 г. по 01 июля 2022 г. Анализ проведен по следующему алгоритму.

Этап 1. Первичный поиск публикаций, посвященных исследованию микробиоты кишечника и ее метаболитам при БА и (или) на фоне гельминтной инвазии. Для поиска использовали ключевые слова *short chain fatty acids/metabolites/microbiota/asthma* или *short chain fatty acids/metabolites/microbiota/helminths*, короткоцепочечные жирные кислоты/метаболиты/микробиота/бронхиальная астма/гельминты. Также проводили поиск исследований, соответствующих перечисленным терминам, среди списков литературы и ссылок в выбранных публикациях.

Этап 2. Рассмотрены названия и рефераты 1 833 статей, выбранных при первоначальном поиске по ключевым словам. Исключены обзоры и оригинальные исследования, не содержащие данные о микробиоте кишечника и ее метаболитах при БА и (или) на фоне гельминтной инвазии. Отобраны 52 публикации для детального анализа.

Этап 3. Оценка полного текста публикаций ($n = 52$). На данном этапе исключены статьи, посвященные изучению таксономического состава микробиоты кишечника без прямой оценки уровня метаболитов. Из списка публикаций, содержащих данные о микробиоте и метаболитах на фоне гельминтных инвазий, дополнительно исключены статьи, в которых имелось указание на использование специальной диеты в экспериментальной модели. Таким образом, для подготовки обзора включены девять публикаций, описывающих микробиоту кишечника и метаболиты при БА, и шесть – на фоне гельминтных инвазий.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ЕЕ МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

В последнее время активно изучаются взаимодействия микробиоты кишечника и легких (ось «кишечник – легкие») и их влияние на иммунную систему [9, 10]. В соответствии с этой концепцией поддержание нормальной микробиоты кишечника или коррекция ее нарушений может стать инструментом профилактики и лечения респираторных заболеваний. Микробиота является ключевым модулятором иммунных, метаболических и клеточных функций, который реагирует на воспалительные сигналы, связанные с БА, и, вероятно, опосредует предрасположенность к болезни, ее тяжесть и фенотип [11].

Результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований демонстрируют, что формирование кишечной микробиоты в раннем возрасте играет ключевую роль в развитии БА. Так, низкое разнообразие микробиоты кишечника в первый месяц жизни ассоциировано с развитием болезни в школьном возрасте [12]. Результаты других проспективных исследований также свидетельствуют, что низкое биологическое разнообразие и дисбиоз сообществ микроорганизмов кишечника в младенчестве ассоциированы с риском развития БА в детском возрасте [10, 13, 14].

Анализ таксономического состава микробиоты показал, что высокий риск развития БА связан с низкой представленностью таких родов, как *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Alistipes*, *Ruminococcus* и *Dialister* и более высоким содержанием *Veillonella* [13, 15]. В другом исследовании также показана ассоциация низкой представленности родов *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Akkermansia* с высоким риском развития БА [16]. Однако в когортном исследовании, проведенном в Канаде с участием более 300 детей, риск развития БА ассоциирован со снижением относительной

численности бактерий рода *Veillonella* [14]. Также в исследованиях показано, что состав микробиоты различается у пациентов в зависимости от тяжести и фенотипа БА [17]. У пациентов с тяжелым течением БА выявлено увеличение представленности бактерий родов *Streptococcus* и *Escherichia-Shigella* [18]. Несмотря на различия в составе микробиоты в разных исследованиях, в целом прослеживается взаимосвязь между низким разнообразием микробиоты и представленностью бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) у детей с БА.

Одним из потенциальных биомаркеров состояния здоровья, часто рассматриваемым в исследованиях микробиома, является относительное количество бактерий, продуцирующих КЦЖК, такие как ацетат, пропионат и бутират [19, 20]. Основными продуцентами бутирата являются бактерии рода *Faecalibacterium* и семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, пропионата – *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, *Selenomonas*, ацетата – *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* [21]. Снижение синтеза бутирата и других КЦЖК приводит к дефициту энергообеспечения и дистрофическим изменениям покровного эпителия кишечника, повышению проницаемости кишечного барьера по отношению к антигенам пищевого и микробного происхождения, что способствует развитию хронических воспалительных заболеваний кишечника, значительно усугубляющих дисбаланс в кишечной микробиоте [22]. При этом противовоспалительный эффект КЦЖК не ограничивается только кишечником. Достаточное видовое разнообразие микробиоты кишечника с увеличением представленности бактерий, ферментирующих растительные волокна с образованием КЦЖК, ассоциировано с уменьшением аллергического воспаления дыхательных путей, опосредованного Т-хелперами 2-го типа (Th2) [23].

Проведен ряд экспериментальных исследований, в которых при моделировании аллергических заболеваний дыхательных путей показано более легкое их течение на фоне приема в пищу КЦЖК (бутират, пропионат, ацетат) или диеты с высоким содержанием клетчатки [23–27]. Показано, что пероральное введение бутирата мышам ассоциировано со снижением количества эозинофилов и нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже и увеличением CD25 + FoxP3 + Т-регуляторных клеток (Treg) в легочной ткани [25, 27]. Также выявлено, что введение КЦЖК мышам в течение беременности оказывает защитный эффект от развития аллергии у потомства [25, 26]. В другом исследовании было показано, что пропионат

или диета с высоким содержанием клетчатки могут ослабить воспаление дыхательных путей, вызванное клещами домашней пыли, у мышей за счет активации G-протеин-связывающих рецепторов 41 (GPR41) [23]. Противовоспалительный эффект масляной кислоты и других КЦЖК реализуется преимущественно за счет ингибирования гистондеацетилазы (HDAC) и ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и стимуляции Treg, обеспечивая уменьшение продукции провоспалительных цитокинов и сдвиг иммунного ответа в сторону Т-хелперов 1-го типа (Th1) [28–31].

В когортном исследовании, проведенном в Канаде, Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) М.-С. Arrieta и соавт. показали, что сниженная концентрация в кале ацетата у детей в возрасте 3 мес ассоциирована с риском развития БА [14]. В другом проспективном исследовании показано, что у младенцев с высоким уровнем ацетата в образцах стула реже диагностировали пищевую аллергию, а снижение риска развития БА отмечали при высоких уровнях бутирата и пропионата [25]. У детей, страдающих БА, в образцах стула выявлено снижение как представленности бутират-продуцирующих бактерий, включая *Faecalibacterium* и *Roseburias* sp., так и более низкий уровень бутирата в сравнении с контрольной группой [15]. У взрослых пациентов, страдающих БА ($n = 44$), вне зависимости от фенотипа болезни, выявлено значительное снижение общего содержания КЦЖК в кале, а также абсолютных концентраций отдельных кислот, суммарного содержания изокислот в сравнении с контролем [32].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с БА ($n = 17$) показано, что прием пищевых добавок с инулином в течение 1 нед приводит к улучшению показателей контроля над БА по данным валидированного вопросника (Asthma Control Questionnaire) и снижению количества эозинофилов и экспрессии гена *HDAC9* в мокроте [33]. Несмотря на доказательства того, что пероральное введение КЦЖК ослабляет аллергическое воспаление в экспериментальных исследованиях, способы успешного предотвращения развития аллергии у человека остаются неясными. Следует отметить, что в настоящее время изучены другие метаболиты кишечных бактерий с про- и противовоспалительным потенциалом, такие как биогенные амины, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), оксипирины и их взаимосвязь с аллергическим воспалением [34–36]. Исследования метаболитов в различных биологических образцах (сыворотка крови, моча, образцы стула) у взрослых и детей с БА демонстрируют ассоциацию заболевания с изменением уровня определенных метаболитов, таких как

тирозин, триптофан, сфинголипиды, фосфолипиды, желчные кислоты, ПНЖК, КЦЖК и др. [36, 37]. В совокупности эти результаты указывают на необходимость оценки метаболической активности кишечной микробиоты наряду с ее видовым разнообразием.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ АЛЛЕРГИИ И ГЕЛЬМИНТОВ

В эпидемиологических исследованиях установлено, что в регионах с высоким уровнем гельминтозов варьирует не только распространенность БА в популяции, но и выраженность клинических проявлений болезни, что обусловлено модулирующим влиянием гельминтов на иммунную систему человека [38–40]. Влияние гельминтной инвазии на течение аллергических болезней реализуется посредством различных механизмов и зависит от вида паразита, длительности и интенсивности инвазии [40].

Исследования, выполненные в разных регионах, показали положительную связь инвазии нематодой *Ascaris lumbricoides* с распространенностью и неконтролируемым течением БА, особенно в детском возрасте [40–43]. У пациентов, страдающих аскаридозом, обнаружено увеличение уровня иммуноглобулина (Ig) E общего и специфического к аллергенам *Blomia tropicalis* и *Dermatophagoides pteronyssinus* [43]. Подобные эффекты исследователи отмечали у пациентов с инвазией *Strongyloides stercoralis* и *Toxocara* [44, 45]. Напротив, в многочисленных исследованиях показана отрицательная связь между паразитарной инвазией (*A. lumbricoides*, *T. trichuria*, *Opisthorchis felinus*, *Ancylostoma*, *Schistosoma*) и чувствительностью кожного теста или уровнем специфического IgE к различным аллергенам [46–49]. У пациентов с инвазией *Necator americanus* исследователи отмечали более легкое течение БА [40, 50].

Также результаты эпидемиологических исследований, проведенных в регионах с высоким уровнем гельминтозов, преимущественно вызываемых трематодами, демонстрируют снижение риска аллергических заболеваний у жителей [47, 51]. У пациентов с БА на фоне инвазии *S. mansoni* наблюдали более низкие уровни интерлейкина (IL) 5 и 4, а также увеличение продукции противовоспалительного IL-10 в сравнении с пациентами без гельминтной инвазии [52]. Влияние инвазии *O. felinus* на течение БА характеризуется модификацией иммунного ответа в сторону супрессии Th2-зависимых механизмов за счет повышения экспрессии генов IL-10 и фактора некроза опухоли β и снижения уровня IL-4, IL-5 [53]. В ряде работ установлена ассоциация антигельминт-

ной терапии с прогрессированием клинических симптомов аллергии и повышением иммунной реактивности [53–55].

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИКРОБИОТЫ ПРИ ГЕЛЬМИНТНЫХ ИНВАЗИЯХ

Изменения в представленности и разнообразии микробиотических сообществ варьируют в зависимости от вида гельминтов, но в целом наличие гельминтных инвазий связано с увеличением микробного разнообразия и, как следствие, с повышением концентрации короткоцепочечных жирных кислот в толстом кишечнике [56, 57]. Предполагается, что воздействие на состав и функцию кишечного микробиома является одним из механизмов, посредством которых гельминты влияют на иммунитет хозяина [8].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что инвазия гельминтами оказывает влияние на концентрацию КЦЖК в кишечнике и сыворотке крови. В результате оценки микробных метаболитов выявлено увеличение общего уровня КЦЖК, а также ацетата и пропионата в образцах стула на фоне инвазии *Heligmosomoides polygyrus* у экспериментальных животных в сравнении с контрольной группой, в то время как статистически значимой разницы в содержании бутирата не обнаружено [58]. В исследовании М.М. Zaiss и соавт. (2015) также продемонстрирована ассоциация инвазии *H. polygyrus* у мышей с увеличением общего уровня КЦЖК и ацетата [7].

Инвазия *A. suum* связана со значительным увеличением содержания пропионата и бутирата и тенденцией к увеличению концентрации ацетата [7]. Также показано, что влияние гельминтной инвазии на уровни КЦЖК зависит от разнообразия кишечной микробиоты [59]. Так, концентрация ацетата и бутирата в фекалиях лабораторных мышей с инвазией *Hymenolepis diminuta* была выше, чем у животных с гельминтной инвазией на фоне применения антибактериальных препаратов [59].

Публикации по оценке метаболической активности микробиоты на фоне гельминтных инвазий у человека немногочисленны и демонстрируют контрастные результаты, что связано, вероятно, с ограниченными размерами выборок, различиями между исследованными когортами, видом паразитарной инвазии. При оценке состава кишечной микробиоты и ее метаболитов в образцах стула у пациентов с инвазией *S. Stercoralis* выявлено повышение микробного альфа-разнообразия и снижение бета-разнообразия, изменение представленности отдельных

видов микроорганизмов и снижение концентрации КЦЖК в сравнении с участниками без инвазии [60, 61]. Согласно результатам другого исследования, у пациентов с целиакией ($n = 8$) на фоне инвазии *N. americanus* не выявлено значимого изменения уровня КЦЖК, однако отмечена тенденция к увеличению изучаемых метаболитов [7].

Существенное влияние на микробиоту кишечника и метаболиты могут оказывать и печеночные трематоды, для которых кишечный тракт не является «средой обитания». В исследовании, проведенном с участием детей, страдающих инвазией *O. felinus*, выявлено повышение содержания отдельных бактерий, участвующих в продукции КЦЖК и имеющих противовоспалительный потенциал (*Lachnospira*, *Ruminiclostridium*, *Eubacterium eligens*, *Faecalitalea*, *Barnesiella*) [62]. В экспериментальном исследовании показано, что хроническая стадия инвазии *O. felinus* ассоциирована с повышением уровня жирных кислот в сыворотке крови [63]. Инвазия другим видом трематоды, *O. viverrini*, у лабораторных животных вызывает микробиом-метаболические изменения, характеризующиеся увеличением численности *Methanobrevibacter*, *Akkermansia*, *Burkholderia-Paraburkholderia* в образцах стула и ассоциацией с уровнем некоторых аминокислот и липидов в образцах ткани печени, сыворотке крови и моче [64]. Однако исследований, направленных на оценку уровня кишечных метаболитов, в том числе КЦЖК, у пациентов с инвазией *O. felinus* не проводили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный систематический обзор демонстрирует растущий интерес к изучению микробных метаболитов в контексте концепции «ось кишечник – легкие» и указывает на необходимость оценки не только таксономического состава, но и функциональной активности микробиоты кишечника. Результаты современных исследований показали, что ключевыми микробиотическими факторами, ассоциированными с БА, являются снижение разнообразия и метаболического потенциала кишечной микробиоты, преимущественно за счет уменьшения продукции КЦЖК, на фоне увеличения представленности отдельных условно-патогенных бактерий. В экспериментальных исследованиях представлены доказательства эффективности диеты с высоким содержанием клетчатки или перорального введения КЦЖК в ослаблении аллергического воспаления дыхательных путей и снижения риска развития БА. Однако клинических данных о потенциале такой диеты и КЦЖК в отношении контроля БА в настоящее время недостаточно.

Анализ результатов исследований показывает, что гельминты и кишечные бактерии могут взаимодействовать, способствуя иммунному гомеостазу за счет противовоспалительных метаболитов, таких как КЦЖК. Использование иммуномодулирующего потенциала гельминтов, избегая при этом побочных эффектов, связанных с инвазией, представляет собой потенциальный вариант управления БА. В настоящее время эффекты взаимодействия микробиоты и гельминтов в отношении контроля БА остаются в значительной степени неизвестными, и поэтому необходимы дальнейшие исследования для подтверждения данной гипотезы. Раскрытие роли микробиоты кишечника и ее метаболитов как факторов патогенетического влияния и модификации течения БА на фоне гельминтной инвазии представляет перспективу разработки новых превентивных и терапевтических стратегий контроля БА.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R. et al. Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur. Respir. J.* 2022;59(1):2102730. DOI: 10.1183/13993003.02730-2021.
2. Müller-Rompa S.E.K., Markevych I., Hose A.J., Loss G., Wouters I.M., Genuneit J. et al. An approach to the asthma-protective farm effect by geocoding: Good farms and better farms. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018;29(3):275–282. DOI: 10.1111/pai.12861.
3. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299(6710):1259–1260. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
4. Rook G.A.W., Lowry C.A., Raison C.L. Microbial «Old Friends», immunoregulation and stress resilience. *Evol. Med. Public Health.* 2013;2013(1):46–64. DOI: 10.1093/emph/eot004.
5. Haahtela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy.* 2019;74(8):1445–1456. DOI: 10.1111/all.13763.
6. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020;30(6):492–506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.
7. Zaiss M.M., Rapin A., Lebon L., Dubey L.K., Mosconi I., Sarter K. et al. The intestinal microbiota contributes to the ability of helminths to modulate allergic inflammation. *Immunity.* 2015;43(5):998–1010. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.012.
8. Brosschot T.P., Reynolds L.A. The impact of a helminth-modified microbiome on host immunity. *Mucosal Immunol.* 2018;11(4):1039–1046. DOI: 10.1038/s41385-018-0008-5.
9. Marsland B.J., Trompette A., Gollwitzer E.S. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12(2):S150–156. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
10. Depner M., Taft D.H., Kirjavainen P.V., Kalanetra K.M., Karvonen A.M., Peschel S. et al. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat. Med.* 2020;26(11):1766–1775. DOI: 10.1038/s41591-020-1095-x.

11. Barcik W., Boutin R.C.T., Sokolowska M., Finlay B.B. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma. *Immunity*. 2020;52(2):241–255. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.01.007.
12. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014;44(6):842–850. DOI: 10.1111/cea.12253.
13. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J., Rasmussen M.A., Waage J., Vinding R.K. 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.
14. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(307):307ra152. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
15. Chiu C.Y., Cheng M.L., Chiang M.H., Kuo Y.L., Tsai M.H., Chiu C.C. et al. Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019;30(7):689–697. DOI: 10.1111/pai.13096.
16. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadrosch D. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med.* 2016;22(10):1187–1191. DOI: 10.1038/nm.4176.
17. Zou X.L., Wu J.J., Ye H.X., Feng D.Y., Meng P., Yang H.L. et al. Associations between gut microbiota and asthma endotypes: a cross-sectional study in South China based on patients with newly diagnosed asthma. *J. Asthma Allergy*. 2021;14:981–992. DOI: 10.2147/JAA.S320088.
18. Buendía E., Zakzuk J., San-Juan-Vergara H., Zurek E., Ajami N.J., Caraballo L. Gut microbiota components are associated with fixed airway obstruction in asthmatic patients living in the tropics. *Sci. Rep.* 2018;8(1):9582. DOI: 10.1038/s41598-018-27964-3.
19. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(6):2247–2252. DOI: 10.1073/pnas.1322269111.
20. Machiels K., Joossens M., Sabino J., De Preter V., Arijis I., Eeckhaut V. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275–1283. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304833.
21. Просяников М.Ю., Маркова Ю.М., Ефимочкина Н.П., Куваева И.Б., Шевелева С.А. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии. *Вопросы питания*. 2020;89(4):35–51. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10040.
22. Takahashi K., Nishida A., Fujimoto T., Fujii M., Shioya M., Imaeda H. et al. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion*. 2016;93(1):59–65. DOI: 10.1159/000441768.
23. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematoipoiesis. *Nat. Med.* 2014;20(2):159–166. DOI: 10.1038/nm.3444.
24. Cait A., Hughes M.R., Antignano F., Cait J., Dimitriu P.A., Maas K.R. et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal. Immunol.* 2018;11(3):785–795. DOI: 10.1038/mi.2017.75.
25. Roduit C., Frei R., Ferstl R., Loeliger S., Westermann P., Rhyner C. et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019;74(4):799–809. DOI: 10.1111/all.13660.
26. Thorburn A.N., McKenzie C.I., Shen S., Stanley D., Macia L., Mason L.J. et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat. Commun.* 2015;6(1):7320. DOI: 10.1038/ncomms8320.
27. Theiler A., Bärnthaler T., Platzer W., Richtig G., Peinhaupt M., Rittchen S. et al. Butyrate ameliorates allergic airway inflammation by limiting eosinophil trafficking and survival. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019 Sep;144(3):764–776. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.002.
28. Della Ragione F., Criniti V., Della Pietra V., Borriello A., Oliva A., Indaco S., Yamamoto T. et al. Genes modulated by histone acetylation as new effectors of butyrate activity. *FEBS Lett.* 2001;499(3):199–204. DOI: 10.1016/s0014-5793(01)02539-x.
29. Usami M., Kishimoto K., Ohata A., Miyoshi M., Aoyama M., Fueda Y. et al. Butyrate and trichostatin A attenuate nuclear factor κ B activation and tumor necrosis factor α secretion and increase prostaglandin E2 secretion in human peripheral blood mononuclear cells. *Nutrition Research*. 2008;28(5):321–328. DOI: 10.1016/j.nutres.2008.02.012.
30. Kanamori M., Nakatsukasa H., Okada M., Lu Q., Yoshimura A. Induced regulatory T cells: their development, stability, and applications. *Trends Immunol.* 2016;37(11):803–811. DOI: 10.1016/j.it.2016.08.012.
31. Yip W., Hughes M.R., Li Y., Cait A., Hirst M., Mohn W.W. et al. Butyrate shapes immune cell fate and function in allergic asthma. *Front. Immunol.* 2021;12:628453. DOI: 10.3389/fimmu.2021.628453.
32. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(2):53–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59.
33. McLoughlin R., Berthon B.S., Rogers G.B., Baines K.J., Leong L.E.X., Gibson P.G. et al. Soluble fibre supplementation with and without a probiotic in adults with asthma: A 7-day randomised, double blind, three way cross-over trial. *EBioMedicine*. 2019;46:473–485. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.048.
34. Pugin B., Barcik W., Westermann P., Heider A., Wawrzyniak M., Hellings P. et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2017;28(1):1353881. DOI: 10.1080/16512235.2017.1353881.
35. Levan S.R., Starnes K.A., Lin D.L., Panzer A.R., Fukui E., McCauley K. et al. Elevated faecal 12,13-diHOME concentration in neonates at high risk for asthma is produced by

- gut bacteria and impedes immune tolerance. *Nat. Microbiol.* 2019;4(11):1851–1861. DOI: 10.1038/s41564-019-0498-2.
36. Lee-Sarwar K.A., Kelly R.S., Lasky-Su J., Zeiger R.S., O'Connor G.T., Sandel M.T. et al. Integrative analysis of the intestinal metabolome of childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;144(2):442–454. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.02.032.
 37. Schjødt M.S., Gürdeniz G., Chawes B. The Metabolomics of Childhood Atopic Diseases: A Comprehensive Pathway-Specific Review. *Metabolites.* 2020;10(12):511. DOI: 10.3390/metabo10120511.
 38. Gonçalves J.P., Nobrega C.G.O., Nascimento W.R.C., Lorena V.M.B., Peixoto D.M., Costa V.M.A. et al. Cytokine production in allergic and *Trichuris trichiura*-infected children from an urban region of the Brazilian northeast. *Parasitol. Int.* 2020;74:101918. DOI: 10.1016/j.parint.2019.04.015.
 39. Medeiros M., Figueiredo J.P., Almeida M.C., Matos M.A., Araújo M.I., Cruz A.A. et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;111(5):947–951. DOI: 10.1067/mai.2003.1381.
 40. Leonardi-Bee J., Pritchard D., Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(5):514–523. DOI: 10.1164/rccm.200603-331OC.
 41. Hawlader M.D.H., Ma E., Noguchi E., Itoh M., Arifeen S.E., Persson L.Å. et al. *Ascaris lumbricoides* Infection as a risk factor for asthma and atopy in rural Bangladeshi children. *Trop. Med. Health.* 2014;42(2):77–85. DOI: 10.2149/tmh.2013-19.
 42. Hunninghake G.M., Soto-Quiros M.E., Avila L., Ly N.P., Liang C., Sylvia J.S. et al. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;119(3):654–661. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.609.
 43. Buendía E., Zakzuk J., Mercado D., Alvarez A., Caraballo L. The IgE response to *Ascaris* molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity. *World Allergy Organ. J.* 2015;8(1):8. DOI: 10.1186/s40413-015-0058-z.
 44. Ferreira M.U., Rubinsky-Elefant G., de Castro T.G., Hoffmann E.H.E., da Silva-Nunes M., Cardoso M.A. et al. Bottle feeding and exposure to *Toxocara* as risk factors for wheezing illness among under-five Amazonian children: a population-based cross-sectional study. *J. Trop. Pediatr.* 2007;53(2):119–124. DOI: 10.1093/tropej/fml083.
 45. Bohnacker S., Troisi F., de Los Reyes Jiménez M., Esser-von Bieren J. What can parasites tell us about the pathogenesis and treatment of asthma and allergic diseases. *Front. Immunol.* 2020;11:2106. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02106.
 46. Feary J., Britton J., Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2011;66(4):569–578. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02512.x.
 47. Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M., Fedotova M.M., Achterberg R.A., Verweij J.J. et al. *Opisthorchis felinus* negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation study. *Allergy.* 2017;72(7):1096–1104. DOI: 10.1111/all.13120.
 48. Van den Biggelaar A.H., van Ree R., Rodrigues L.C., Lell B., Deelder A.M., Kremsner P.G. et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet.* 2000;356(9243):1723–1727. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03206-2.
 49. Araujo M.I., Lopes A.A., Medeiros M., Cruz A.A., Sousa-Atta L., Solé D. et al. Inverse association between skin response to aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000;123(2):145–148. DOI: 10.1159/000024433.
 50. Feary J.R., Venn A.J., Mortimer K., Brown A.P., Hooi D., Falcone F.H. et al. Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2010;40(2):299–306. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03433.x.
 51. Ponte E.V., Rasella D., Souza-Machado C., Stelmach R., Barreto M.L., Cruz A.A. Reduced asthma morbidity in endemic areas for helminth infections: a longitudinal ecological study in Brazil. *J. Asthma.* 2014;51(10):1022–1027. DOI: 10.3109/02770903.2014.936454
 52. Araujo M.I.A.S., Hoppe B., Medeiros M. Jr., Alcântara L., Almeida M.C., Schriefer A. et al. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma. *The Journal of Infectious Diseases.* 2004;190(10):1797–1803. DOI: 10.1086/425017.
 53. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э., Фёдорова О.С., Деев И.А., Кремер Е.Э. Влияние инвазии *Opisthorchis felinus* на иммунный ответ при бронхиальной астме. *Бюллетень сибирской медицины.* 2010;9(3):85–90. DOI: 10.20538/1682-0363-2010-3-85-90.
 54. Wammes L.J., Hamid F., Wiria A.E., May L., Kaiser M.M.M., Prasetyani-Gieseler M.A. et al. Community deworming alleviates geohelminth-induced immune hyporesponsiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016;113(44):12526–12531. DOI: 10.1073/pnas.1604570113.
 55. Cooper P.J., Moncayo A.L., Guadalupe I., Benitez S., Vaca M., Chico M. et al. Repeated treatments with albendazole enhance Th2 responses to *Ascaris Lumbricoides*, but not to aeroallergens, in children from rural communities in the Tropics. *J. Infect. Dis.* 2008;198(8):1237–1242. DOI: 10.1086/591945.
 56. Kreisinger J., Bastien G., Hauffe H.C., Marchesi J., Perkins S.E. Interactions between multiple helminths and the gut microbiota in wild rodents. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2015;370(1675):20140295. DOI: 10.1098/rstb.2014.0295.
 57. Kupritz J., Angelova A., Nutman T.B., Gazzinelli-Guimaraes P.H. Helminth-Induced Human Gastrointestinal Dysbiosis: a Systematic Review and Meta-Analysis Reveals Insights into Altered Taxon Diversity and Microbial Gradient Collapse. *mBio.* 2021;12(6):e02890–21. DOI: 10.1128/mBio.02890-21.
 58. Su C.W., Chen C.Y., Jiao L., Long S.R., Mao T., Ji Q. et al. Helminth-induced and Th2-dependent alterations of the gut microbiota attenuate obesity caused by high-fat diet. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;10(4):763–778. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2020.06.010.
 59. Shute A., Callejas B.E., Li S., Wang A., Jayme T.S., Ohland C. et al. Cooperation between host immunity and the gut bacteria is essential for helminth-evoked suppression of colitis. *Microbiome.* 2021;9(1):186. DOI: 10.1186/s40168-021-01146-2.

60. Jenkins T.P., Formenti F., Castro C., Piubelli C., Perandin F., Buonfrate D. et al. A comprehensive analysis of the faecal microbiome and metabolome of *Strongyloides stercoralis* infected volunteers from a non-endemic area. *Sci. Rep.* 2018;8(1):15651. DOI: 10.1038/s41598-018-33937-3.
61. Nguyen H.T., Hongsrichan N., Intuyod K., Pinlaor P., Yingklang M., Chaidee A. et al. Investigation of gut microbiota and short-chain fatty acids in *Strongyloides stercoralis*-infected patients in a rural community. *Biosci. Microbiota Food Health.* 2022;41(3):121–129. DOI: 10.12938/bmfh.2021-054.
62. Sokolova T.S., Petrov V.A., Saltykova I.V., Dorofeeva Y.B., Tyakht A.V., Ogorodova L.M. et al. The impact of *Opisthorchis felinus* infection and praziquantel treatment on the intestinal microbiota in children. *Acta Tropica.* 2021;217:105835. DOI: 10.1016/j.actatropica.2021.105835.
63. Kokova D., Verhoeven A., Perina E.A., Ivanov V.V., Heijink M., Yazdanbakhsh M. et al. Metabolic homeostasis in chronic helminth infection is sustained by organ-specific metabolic rewiring. *ACS Infect. Dis.* 2021;7(4):906–916. DOI: 10.1021/acsinfecdis.1c00026.
64. Haonon O., Liu Z., Dangtakot R., Intuyod K., Pinlaor P., Puapairoj A. et al. *Opisthorchis viverrini* infection induces metabolic and fecal microbial disturbances in association with liver and kidney pathologies in hamsters. *J. Proteome Res.* 2021;20(8):3940–3951. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00246.

Информация об авторах

Соколова Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск, sokolova.ts@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1085-0733>

Мальчук Виктория Николаевна – аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск, malchuk.viktoria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0083-3398>

Зайцева Анастасия Денисовна – студент, 4-й курс, педиатрический факультет, СибГМУ, г. Томск, anastasiazaytseva022@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6837-324X>

Федорова Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск, olga.sergeevna.fedorova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>

Карпова Мария Ростиславовна, д-р мед. наук, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7109-9955.e-mail: karpova.mr@ssmu.ru.

(✉) **Соколова Татьяна Сергеевна**, sokolova.ts@ssmu.ru

Поступила в редакцию 16.02.2023;
одобрена после рецензирования 10.03.2023;
принята к печати 23.03.2023.