

УДК 616.248:616.34-008.87]-053.2
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-99-106>

Микробиота кишечника у детей, больных бронхиальной астмой

Соколова Т.С.¹, Мальчук В.Н.¹, Федорова О.С.¹, Куленич В.В.¹,
Одинцова В.Е.², Кошечкин С.И.²

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² ООО «Нобиаз Технолоджис»
Россия, 123423, г. Москва, ул. Народного ополчения, 34

РЕЗЮМЕ

Введение. Микробиота кишечника является одним из важнейших факторов, определяющих состояние здоровья человека, в том числе оказывает влияние на иммунологические механизмы развития аллергических болезней в детском возрасте. Роль микробиоты кишечника и оси «кишечник – легкие» в развитии и течении бронхиальной астмы (БА) является актуальной областью исследований.

Цель – провести анализ таксономического состава кишечной микробиоты у детей с БА с использованием метода секвенирования 16S рРНК.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты, страдающие БА ($n = 50$, средний возраст $10,34 \pm 2,99$) и группа условно здоровых детей ($n = 49$, средний возраст $10,3 \pm 2,8$). Для всех участников выполнен сбор анамнеза и физикальное обследование, сбор образцов стула. Пациентам с БА проводилась оценка уровня общего и специфического иммуноглобулина (Ig) E и спирометрия (измерение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁)). Определение состава микробиоты выполнено с помощью секвенирования гена 16S рРНК с последующим биоинформатическим и статистическим анализом.

Результаты. Установлены значимые различия в составе микробиоты кишечника (бета-разнообразии) и снижение таксономического богатства (альфа-разнообразия) у пациентов с БА в сравнении с детьми без БА. У пациентов с БА увеличена представленность бактерий родов *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Akkermansia*, *Anaerostipes*, *Sutterella*, *Odoribacter*, *Phascolarctobacterium*, *Butyrivimonas*, а также неклассифицированные бактерии семейств Rikenellaceae. Кишечная микробиота детей, не страдающих БА, характеризовалась более высоким содержанием бактерий родов *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Dorea*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Eubacterium*, *Acinetobacter*, *Collinsella*, *Lactococcus*, *Catenibacterium* и неклассифицированные бактерии семейств Clostridiaceae, Coriobacteriaceae. Выявлены значимые отличия в количественной представленности бактерий в зависимости от вида сенсibilизации, уровня общего иммуноглобулина IgE и значения ОФВ₁.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о различиях состава микробиоты кишечника детей, страдающих БА, и условно здоровых детей.

Ключевые слова: кишечная микробиота, бронхиальная астма, секвенирование 16S рРНК, дети

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).

Соответствие принципам этики. Информированное согласие на участие в исследовании дети старше 15 лет подписывали самостоятельно, для детей 7–14 лет – законные представители. Исследование одобрено локальной этической комитетом СибГМУ (протокол № 8946 от 24.01.2022).

✉ Соколова Татьяна Сергеевна, sokolova.ts@ssmu.ru

Для цитирования: Соколова Т.С., Мальчук В.Н., Федорова О.С., Куленич В.В., Одинцова В.Е., Кошечкин С.И. Микробиота кишечника у детей, больных бронхиальной астмой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):99–106. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-99-106>.

Intestinal microbiota in children with bronchial asthma

Sokolova T.S.¹, Malchuk V.N.¹, Fedorova O.S.¹, Kulenich V.V.¹, Odintsova V.E.², Koshechkin S.I.²

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Nobias Technologies LLC

34, Narodnoy Opolcheniia Str., Moscow, 123423, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Intestinal microbiota is one of the most important factors determining the state of human health, including its influence on the immunological mechanisms regulating the development of allergic diseases in childhood. The role of intestinal microbiota and the gut – lung axis in the development of bronchial asthma (BA) is an important area of research.

Aim. To analyze the taxonomic composition of intestinal microbiota in children with BA using 16S rRNA gene sequencing.

Materials and methods. The study included patients with BA ($n = 50$, mean age 10.34 ± 2.99 years) and a group of apparently healthy individuals ($n = 49$, mean age 10.3 ± 2.8 years). For all patients, medical history was taken, and physical examination and stool test were performed. Patients with BA were assessed for the level of total and specific immunoglobulin (Ig) E and underwent spirometry. The microbiota composition was analyzed by 16S rRNA gene sequencing with subsequent bioinformatic and statistical analysis.

Results. Significant differences in the composition of the intestinal microbiota (beta diversity) and a decrease in taxonomic diversity (alpha diversity) were found in patients with BA compared to healthy controls. The intestinal microbiota of patients with BA was characterized by an increase in the abundance of *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Akkermansia*, *Anaerostipes*, *Sutterella*, *Odoribacter*, *Phascolarctobacterium*, *Butyrivimonas*, as well as unclassified bacteria from the Rikenellaceae families. The intestinal microbiota of children without BA was characterized by greater abundance of bacteria from *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Dorea*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Eubacterium*, *Acinetobacter*, *Collinsella*, *Lactococcus*, *Catenibacterium* genera and unclassified bacteria from the Clostridiaceae and Coriobacteriaceae families. Significant differences in the quantitative abundance of bacteria were revealed depending on the type of sensitization, the level of total IgE, and the value of FEV1.

Conclusion. The results obtained indicate the differences in the intestinal microbiota composition in children with BA and healthy children.

Keywords: intestinal microbiota, bronchial asthma, 16S rRNA gene sequencing, children

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

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-75-00078, <https://rscf.ru/project/22-75-00078/>.

Conformity with the principles of ethics. Patients over 15 years of age signed an informed consent to participate in the study, for children aged 7–14, an informed consent was obtained from their legally authorized representatives. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 8946 of 24.01.2022).

For citation: Sokolova T.S., Malchuk V.N., Fedorova O.S., Kulenich V.V., Odintsova V.E., Koshechkin S.I. Intestinal microbiota in children with bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):99–106. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-99-106>.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – многофакторное хроническое заболевание дыхательных путей, которым страдают более 250 млн человек разного возраста во всем мире [1]. В настоящее время БА остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, что связано с высокой распространенностью, значительным снижением качества жизни пациентов и их семей, существенными экономическими затратами системы здравоохранения [2]. В этой связи представляется актуальным исследование патогенетических факторов развития БА для разработки новых превентивных технологий, основанных на персонализированной медицине, что имеет наиболее высокую ценность в педиатрии.

В последние годы накоплено множество данных, демонстрирующих связь между развитием БА и составом микробиоты дыхательных путей в детском возрасте [3–5]. Однако при хронических заболеваниях легких изменяется не только микробиота дыхательных путей, но также отмечается дисбаланс в составе кишечной микробиоты. Молекулярно-генетические методы идентификации микроорганизмов позволили существенно расширить представления о кишечном микробиоме и способствовали признанию того, что микробные сообщества влияют на физиологию хозяина за пределами желудочно-кишечного тракта. В соответствии с концепцией «ось кишечник – легкие» микробиом кишечника оказывает значимое влияние на регуляцию иммунной системы и функциональное состояние легких [6, 7].

Циркуляция через кровеносную и лимфатическую систему обеспечивает транспорт регуляторных цитокинов, бактериальных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), в легкие, где они участвуют в иммунных и противовоспалительных реакциях, обеспечивая тем самым связь оси «кишка – легкие» [8]. Результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований демонстрируют, что формирование кишечной микробиоты в раннем возрасте играет ключевую роль в развитии БА [9–11]. Однако большинство исследований микробиоты при БА в детском возрасте направлены на изучение взаимосвязи состава бактериальных сообществ в раннем возрасте и риска развития болезни в более старшем возрасте. В Российской Федерации выполнены исследования кишечной и орофарингеальной микробиоты при БА в популяции взрослых пациентов с использованием молекулярно-генетических методов, демонстрирующих модификацию микробиома на фоне заболевания [12, 13].

Цель исследования – провести анализ таксономического состава кишечной микробиоты у детей с БА с использованием метода секвенирования 16S рРНК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование «случай – контроль». В исследование включены 50 детей, страдающих БА, и 49 условно здоровых детей, не имеющих острых и хронических болезней. Рекрутизацию пациентов с БА проводили на базе детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. В качестве контрольной группы использованы данные выборки здоровых участников предшествующего эпидемиологического исследования [14].

Критерии включения в основную группу: дети 7–16 лет с БА легкой и средней степени тяжести, персистирующего течения; наличие факта обратимости объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) более 12% от исходного значения по данным спирометрии; применение в течение последних 12 мес базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами в низкой суточной дозе в монотерапии или в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами, или прием антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Критерии включения в контрольную группу: условно здоровые дети 7–16 лет, не страдающие БА и другими хроническими заболеваниями. Критерии исключения для всех исследуемых групп: прием антибактериальных препаратов и системных глюкокортикостероидов в течение 3 мес, предшествующих исследованию; прием эубиотиков и (или) кишечные инфекции в течение 1 мес до исследования; наличие клинически значимых состояний или заболеваний, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании и (или) проведение процедур и интерпретацию результатов в рамках исследования; отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Для достижения цели исследования сформированы следующие группы: пациенты, страдающие БА, ($n = 50$, средний возраст $10,34 \pm 2,99$, соотношение мальчиков и девочек 27/23) и группа условно здоровых детей ($n = 49$, средний возраст $10,3 \pm 2,8$, соотношение мальчиков и девочек – 21/28).

Процедуры исследования включали сбор анамнестических данных и физикальное обследование. Для оценки контроля БА использовали тест по контролю над астмой (asthma control test, АСТ) у детей старше 12 лет, с-АСТ – у детей 7–11 лет. Пациентам с БА проводилась оценка уровня общего и специфического иммуноглобулина Е (IgE; компания «Алкор Био», Россия), спирометрия (MasterScreen, Германия). Для оценки состава микробиоты кишечника проводили

сбор образцов стула с использованием специального набора с транспортной средой (Stool Collection kit, Nobias Technologies).

Пробоподготовка и секвенирование региона V3–V4 гена *16S rPHK*

Для выделения ДНК использовался набор Nobias DNA Extraction Kit с протоколом выделения, включающий в себя этап гомогенизации образца кала с помощью твердых частиц (бидбитинг) и осаждения ингибиторов. Секвенирование региона V3–V4 гена *16S rPHK* (праймеры 341F–801R, ООО НПФ «Литех», Россия) проведено на приборе Illumina MiSeq (Illumina, США).

Анализ данных секвенирования

Состав образцов определен с помощью платформы Кномикс Биота [15] и использованием алгоритмов QIIME [16]. Из анализа были исключены редкие и мало представленные микробы, то есть те, которые встречались менее чем в половине образцов и ни в одном образце не составляли более 5%. Для анализа различий между группами использовался метод ближайшего баланса [17].

Альфа-разнообразие оценивалось с помощью двух индексов – Чоу1 и Шеннона – после прореживания до 5 000 ридов. Для статистического анализа использовался критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проведен при помощи корреляции Спирмена.

Бета-разнообразие оценивалось с помощью расстояния Эйтчисона (после исключения редких микробов) и меры Брея – Кертиса (после прореживания до 5000 ридов на образец). Для статистического анализа использован метод PERMANOVA [18]. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот. Количественные – с учетом вида распределения данных: при нормальном распределении в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, – Me (Q_{25} ; Q_{75}), Me – медиана значений, Q_{25} и Q_{75} – верхний и нижний квартили соответственно. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе клинической характеристики группы больных БА установлено, что, по данным теста по контролю над астмой, у 52% пациентов отмечено хорошо контролируемое течение БА (ACT ≥ 20 баллов), у 48% зарегистрировано 19 и менее баллов по результатам ACT (20 (18; 24)). Уровень общего IgE более 100 МЕ/мл по данным лабораторного исследования выявлен у 66% детей с БА. Показатель общего

IgE составил 293,5 (82,6; 705,8). Сенсibilизация к бытовым аллергенам выявлена у 50% пациентов с БА, к пыльцевым – у 52%, эпидермальным – у 44% и пищевым – 34%. По результатам спирометрии у пациентов с БА значение ОФВ₁ составил 100,7 (88,9; 111,1).

Состав микробиоты на разных таксономических уровнях

Наиболее представленными типами в микробиоте кишечника пациентов с БА были Firmicutes (71,1 \pm 13,9)%, Bacteroidetes (20,2 \pm 14,8)%, Proteobacteria (3,4 \pm 6)%, Verrucomicrobia (1,2 \pm 2,7)% и Actinobacteria (1,1 \pm 0,6)%. В микробиоте кишечника участников контрольной группы преобладали типы Firmicutes (73,7 \pm 13,6)%, Actinobacteria (14,6 \pm 13)%, Bacteroidetes (6,1 \pm 8,1)% и Proteobacteria (4,7 \pm 5,9)% и Verrucomicrobia (0,4 \pm 0,8)%. На уровне семейств бактерий у детей с БА преобладали Ruminococcaceae (50,4 \pm 13)%, Bacteroidaceae (13 \pm 9,6)%, Clostridiaceae (5,5 \pm 6)%, Lachnospiraceae (5,3 \pm 3,5)% и Prevotellaceae (4,4 \pm 12,5)%. Образцы участников контрольной группы характеризовались преобладанием семейств Lachnospiraceae (30,6 \pm 14)%, Ruminococcaceae (16,6 \pm 8,5)%, Bifidobacteriaceae (11,3 \pm 12,6)%, Clostridiaceae (4,4 \pm 3,5)%. Преобладающие семейства микроорганизмов в образцах исследуемых групп указаны на рис. 1. Каждый столбец на рисунке относится к одному из образцов. Цветом обозначена доля в нем различных бактерий. На рисунке показаны доли 10 наиболее представленных семейств, остальные семейства обозначены серым цветом.

В структуре кишечной микробиоты на уровне родов преобладали Bacteroides (31,6 \pm 12,6)%, Prevotella (4,4 \pm 12,5)%, неклассифицированные представители семейств Ruminococcaceae (16,1 \pm 5,1)% и Clostridiaceae (5,5 \pm 6)% в группе детей с БА и Blautia (14,4 \pm 9,4)%, Bifidobacterium (11,3 \pm 12,6)%, неклассифицированные представители семейств Lachnospiraceae (11,7 \pm 6,5)%, Clostridiaceae (10,6 \pm 5,2)%, Ruminococcaceae (7,4 \pm 4,4)% в контрольной группе.

Оценка таксономического разнообразия микробиоты кишечника

В результате оценки альфа-разнообразия по индексу Шеннона выявлено снижение таксономического разнообразия кишечной микробиоты в группе детей с БА в сравнении с контрольной группой (индекс Шеннона: $p < 0,01$; рис. 2, а). При оценке таксономического богатства с использованием индекса Чоу1 значимых различий между группами не выявлено (индекс Чоу1: $p = 0,2$, рис. 2, б).

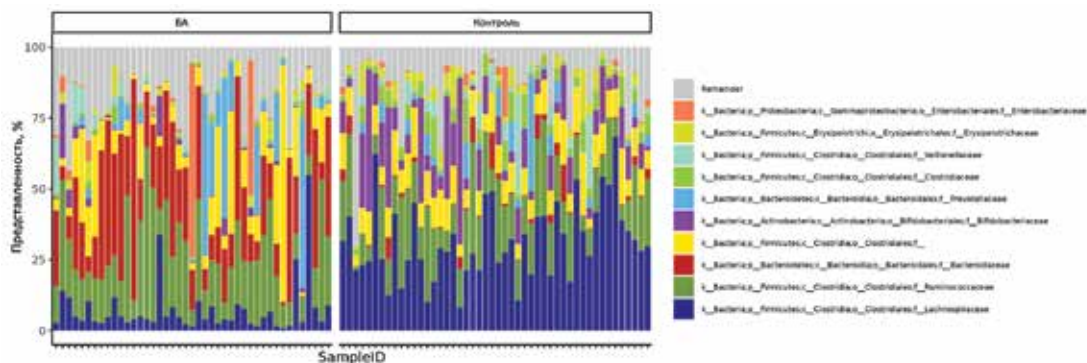


Рис. 1. Таксономический состав образцов микробиоты кишечника на уровне семейств

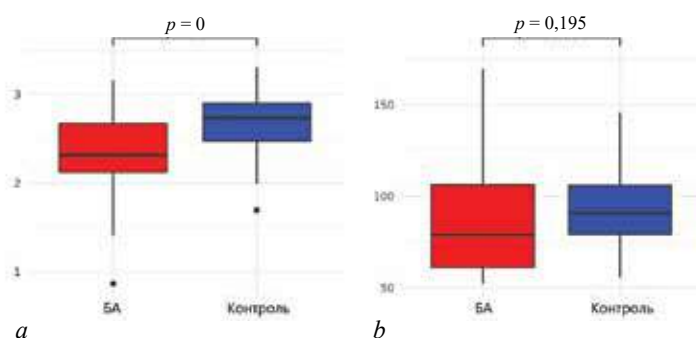


Рис. 2. Отличия между группами по альфа-разнообразию: *a* – индекс Шеннона; *b* – индекс Чжао1; $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни)

В ходе исследования проведена оценка бета-разнообразия микробиоты – меры попарного различия по совокупному видовому составу между сравниваемыми группами образцов. При анализе бета-разнообразия с помощью метода PERMANOVA установлены значимые различия в составе микробиоты между образцами пациентов с БА и контрольной группой (расстояние Эйтчисона: $p = 0,001$; мера

Брея – Кертиса: $p = 0,001$). На рис. 3 приведена визуализация этих различий с использованием метода главных координат (principal coordinate analysis (PCoA)).

На рисунке каждая точка представляет собой отдельный образец, а расстояние между ними отображает бета-разнообразие: чем ближе образцы на графике, тем более близок их состав.

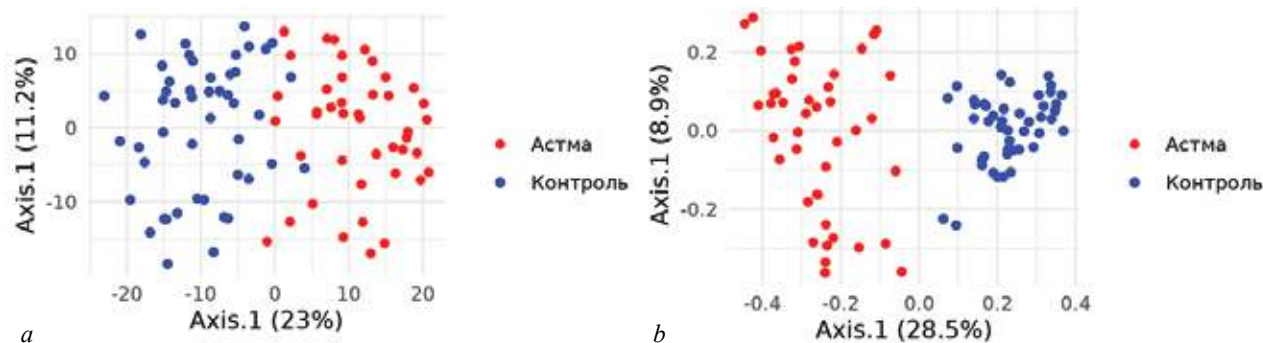


Рис. 3. Визуализация различий между образцами с помощью PCoA: *a* – расстояние Эйтчисона, которое оценивает схожесть пропорций преобладающих бактерий; *b* – мера Брея – Кертиса, экологическая мера бета-разнообразия, учитывающая пропорции всех бактерий; $p = 0,001$, Permanova

Особенности микробиоты кишечника при БА

В результате сравнительного анализа состава кишечной микробиоты пациентов с БА и группой контроля выявлены статистически значимые различия в представленности 29 таксонов ($p < 0,05$). Так, наличие БА ассоциировано с увеличением представленности родов *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Lach-*

nospira, *Roseburia*, *Akkermansia*, *Anaerostipes*, *Sutterella*, *Odoribacter*, *Phascolarctobacterium*, *Butyrivimonas*, а также неклассифицированных бактерий семейств Rikenellaceae, Barnesiellaceae, Peptostreptococcaceae, класса Mollicutes, отрядов Bacteroidales и Streptophyta. Кишечная микробиота детей, не страдающих БА, характеризовалась более высоким

содержанием бактерий родов *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Dorea*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Eubacteri-*

um, *Acinetobacter*, *Collinsella*, *Lactococcus*, *Catenibacterium* и семейств Clostridiaceae, Coriobacteriaceae (рис. 4).

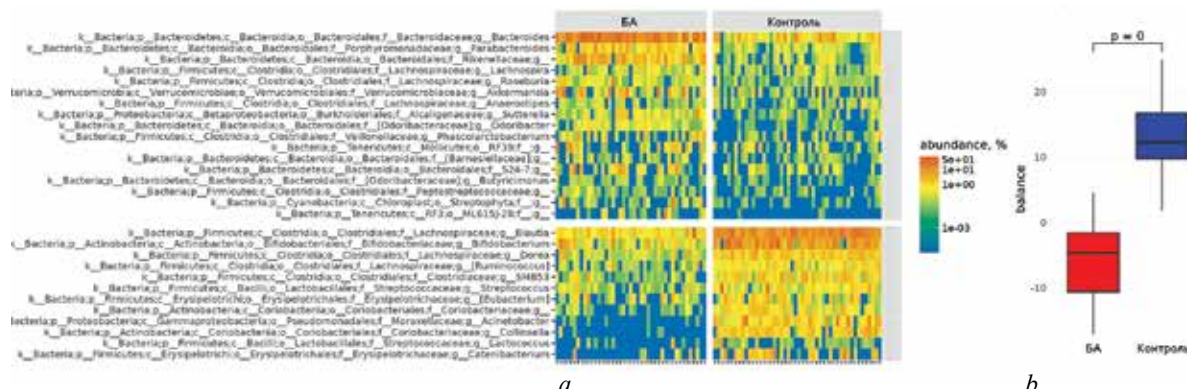


Рис. 4. Различия в представленности бактерий у пациентов с БА и участников контрольной группы: *a* – тепловая карта представленности бактерий, ассоциированных с наличием или отсутствием заболевания; *b* – соотношение (баланс) бактерий, ассоциированных с наличием или отсутствием заболевания в образцах группы контроля и пациентов с БА (метода ближайшего баланса): каждая строка соответствует микроорганизму, а столбец – образцу, цвет ячейки обозначает долю бактерий в образце. Образцы сгруппированы по наличию заболевания, а микроорганизмы – по связи с заболеванием

В образцах группы детей с БА выполнена сравнительная оценка состава кишечной микробиоты в зависимости от клинического течения, контроля БА, уровня общего IgE и сенсibilизации. Выявлено, что сенсibilизация бытовыми аллергенами ассоциирована с увеличением представленности рода *Peptostreptococcus*, эпидермальными – с *Bacteroides fragilis*. В образцах кишечной микробиоты детей, имеющих сенсibilизацию к пищевым аллергенам, отмечено увеличение представленности рода *Blautia* и снижение родов *Ruminococcus*, *Dialister*. У пациентов с уровнем общего IgE более 100 МЕ/мл по данным лабораторного исследования в образцах кишечной микробиоты выявлено снижение представленности рода *Lachnospira*. По результатам корреляционного анализа значения ОФВ₁ демонстрировали прямую зависимость от представленности *Bifidobacterium* (0,36; $p = 0,04$), *Streptococcus* (0,39; $p = 0,02$) и *Ruminococcus gnavus* (0,37; $p = 0,03$). При сравнении таксономического состава бактериальных сообществ у пациентов с результатами АСТ теста ≥ 20 и < 20 баллов не выявлены достоверные различия. В результате оценки индексов альфа- и бета-разнообразия так же не выявлено статистически значимых различий в зависимости от данных параметров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кишечная микробиота у пациентов с БА характеризуется снижением таксономического разнообразия, качественной и количественной модификацией состава бактериальных сообществ в сравнении с детьми контрольной группы. Богатство таксономического состава является показателем стабильно-

сти микробиоты и ее устойчивости к изменениям, а снижение разнообразия обычно свидетельствует о наличии патологического процесса. В исследованиях показано снижение таксономического богатства микробиоты у детей раннего возраста, у которых в последующем диагностирована БА [10, 11, 19]. При оценке таксономического разнообразия у детей с манифестацией БА, а также у взрослых пациентов в сравнении со здоровыми участниками значимых различий в альфа-разнообразии не выявлено [12, 20]. Отсутствие или минимальные различия в таксономическом богатстве в более позднем возрасте позволяют предположить, что в раннем возрасте существует окно возможностей, когда микробное разнообразие оказывает более сильное влияние на формирование иммунологической толерантности и, как следствие, развитие БА [9, 10, 20].

В целом полученные данные о наиболее представленных бактериях на разных таксономических уровнях в исследуемых группах соответствуют современным представлениям о составе кишечной микробиоты [21]. В результате исследования нами обнаружено, что состав микробиоты кишечника детей с БА в сравнении с контрольной группой характеризуется относительно большей численностью бактерий *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Akkermansia*, *Anaerostipes*, *Sutterella*, *Odoribacter*, *Phascolarctobacterium*, *Butyricimonas*, неклассифицированных бактерий семейств Rikenellaceae, Barnesiellaceae, Peptostreptococcaceae, класса Mollicutes. В когортных проспективных исследованиях показано, что увеличение представленности *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Roseburia*, *Lachnospira* в

кишечной микробиоте у младенцев, напротив, связано со снижением риска развития БА [9, 11].

При этом показано, что в возрасте старше 1 года различия в составе микробиоты у этих когорт были не значимы [9, 11]. В исследованиях показан противовоспалительный потенциал данных микроорганизмов и, вероятно, повышение их представленности у детей с БА является компенсаторным механизмом в ответ на воспаление слизистой дыхательных путей [22]. В исследовании с использованием менделевской рандомизации отмечена связь бактерий рода *Butyrivibrio* с развитием БА [23]. По данным систематического обзора у детей, страдающих БА, микробиота кишечника характеризуется увеличением представленности *Bacteroides* и снижением численности *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium* и *Bifidobacterium* [24].

В нашем исследовании также показано снижение представленности *Bifidobacterium* в микробиоте кишечника у детей с БА в сравнении с контролем. Представители рода *Bifidobacterium* оказывают иммуномодулирующее действие за счет стимуляции Т-регуляторных клеток [25]. Предполагается, что одним из механизмов, обеспечивающих взаимодействие внутри оси «кишечник – легкие», является продукция КЦЖК кишечными бактериями [6, 7]. У детей с БА отмечено как увеличение (*Anaerostipes*, *Roseburia*, *Phascolarctobacterium*), так и снижение (*Blautia Eubacterium*) представленности бактерий, продуцирующих КЦЖК.

У пациентов с БА выявлены различия в количественной представленности бактерий в зависимости от вида сенсibilизации. Исследования, направленные на оценку микробиоты и сенсibilизации к различным аллергенам, немногочисленны. Показано, что сенсibilизация к аллергенам домашних животных у детей с БА ассоциирована с более низким разнообразием назальной микробиоты и *Corynebacterium* sp. и *Staphylococcus epidermidis* в сравнении с детьми без сенсibilизации [26]. В другом исследовании установлено, что представленность *Ruminococcus* положительно ассоциирована с наличием сенсibilизации к казеину [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что микробиота кишечника у детей, страдающих БА, характеризуется более низким таксономическим разнообразием и отличается по бактериальному составу от микробиоты условно здоровых детей. Выявлен ряд значимых различий в представленности бактерий в зависимости от вида сенсibilизации и функциональных показателей при БА у детей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Levy M.L., Bacharier L.B., Bateman E., Boulet L.-P., Brightling C., Buhl R. et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2023;33(7). DOI: 10.1038/s41533-023-00330-1.
2. Dharmage S.C., Perret J.L., Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front. Pediatr.* 2019;246(7). DOI: 10.3389/fped.2019.00246.
3. Zhu Z., Camargo C.A., Raita Y., Freishtat R.J., Fujiogi M., Hahn A. et al. Nasopharyngeal airway dual-transcriptome of infants with severe bronchiolitis and risk of childhood asthma: A multicenter prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022;150(4):806–816. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.04.017.
4. Thorsen J., Rasmussen M.A., Waage J., Mortensen M., Brejnrod A., Bonnelykke K. et al. Infant airway microbiota and topical immune perturbations in the origins of childhood asthma. *Nat. Commun.* 2019;10(1):5001. DOI: 10.1038/s41467-019-12989-7.
5. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L., Waris M., He Q., Hoffman K.L. et al. Longitudinal changes in early nasal microbiota and the risk of childhood asthma. *Pediatrics.* 2020;146(4). DOI: 10.1542/peds.2020-0421.
6. Marsland B.J., Trompette A., Gollwitzer E.S. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015;12(2):150–156. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
7. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017;15(1):55–63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142.
8. Ashique S., De Rubis G., Sirohi E., Mishra N., Rihan M., Garg A. et al. Short chain fatty acids: fundamental mediators of the gut-lung axis and their involvement in pulmonary diseases. *Chem. Biol. Interact.* 2022;368:110231. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110231.
9. 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.
10. 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. *Clin. Exp. Allergy.* 2014;44(6):842–850. DOI: 10.1111/cea.12253.
11. 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.
12. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Гуватова З.Г., Трухманов А.С. и др. Изменение кишечного микробиома при бронхиальной астме. *Терапевтический архив.* 2020;92(3):56–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000554.
13. Федосенко С.В., Огородова Л.М., Попенко А.С., Петров В.А., Тяхт А.В., Салтыкова И.В. и др. Особенности орофарингеальной микробиоты у больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести заболевания и уровня контроля. *Российский аллергологический журнал.* 2015;2:29–36.

14. Sokolova T.S., Petrov V.A., Saltykova I.V., Dorofeeva Y.B., Tyakht A.V., Ogorodova L.M. et al. The impact of *Opisthorchis felineus* infection and praziquantel treatment on the intestinal microbiota in children. *Acta Trop.* 2021;217:105835. DOI: 10.1016/j.actatropica.2021.105835.
15. Efimova D., Tyakht A., Popenko A., Vasilyev A., Altukhov I., Dovidchenko N. et al. Knomics-biota – a system for exploratory analysis of human gut microbiota data. *BioData Min.* 2018;6(11). DOI: 10.1186/s13040-018-0187-3
16. Caporaso J.G., Kuczynski J., Stombaugh J., Bittinger K., Bushman F.D., Costello E.K. et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat. Methods.* 2010;7(5):335–336. DOI: 10.1038/nmeth.f.303.
17. Odintsova V.E., Klimenko N.S., Tyakht A.V. Approximation of a microbiome composition shift by a change in a single balance between two groups of taxa. *Msystems.* 2022;7(3):e00155-22. DOI: 10.1128/msystems.00155-22.
18. Anderson M.J. A new method for non-parametric multivariate analysis of variance. *Austral. Ecology.* 2001;26(1): 32–46. DOI: 10.1111/j.1442-9993.2001.01070.
19. Chen C.C., Chen K.J., Kong M.S., Chang H.J., Huang J.L. Alterations in the gut microbiotas of children with food sensitization in early life. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016;27(3):254–262. DOI: 10.1111/pai.12522.
20. Hsieh C.S., Rengarajan S., Kau A., Tarazona-Meza C., Nicholson A., Checkley W. et al. Altered IgA response to gut bacteria is associated with childhood asthma in Peru. *J. Immunol.* 2021;207(2):398–407. DOI: 10.4049/jimmunol.2001296.
21. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y., Wang J.Q., Zhang D., Xiao C. et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct. Target Ther.* 2022;7(1):135. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4.
22. Price C.E., Valls R.A., Ramsey A.R., Loeven N.A., Jones J.T., Barrack K.E. et al. Intestinal *Bacteroides* modulates inflammation, systemic cytokines, and microbial ecology via propionate in a mouse model of cystic fibrosis. *mBio.* 2024;15(2):e0314423. DOI: 10.1128/mbio.03144-23.
23. Cheng Z.X., Wu Y.X., Jie Z.J., Li X.J., Zhang J. Genetic evidence on the causality between gut microbiota and various asthma phenotypes: a two-sample Mendelian randomization study. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2024;13:1270067. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1270067.
24. Melli L.C., do Carmo-Rodrigues M.S., Araújo-Filho H.B., Solé D., de Moraes M.B. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol. Immunopathol. (Madr.).* 2016;44(2):177–188. DOI: 10.1016/j.aller.2015.01.013.
25. Jeong J., Lee H.K. The role of CD4+ T cells and microbiota in the pathogenesis of asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(21):11822. DOI: 10.3390/ijms222111822.
26. Chun Y., Do A., Grishina G., Arditi Z., Ribeiro V., Grishin A. et al. The nasal microbiome, nasal transcriptome, and pet sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;148(1):244–249.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.031.
27. Новикова В.П., Листопадова А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2017;4(65):30–34.

Вклад авторов

Соколова Т.С. – разработка концепции и дизайна, выполнение исследований, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи. Мальчук В.Н. – сбор и обработка материала, выполнение исследований, подготовка текста статьи. Федорова О.С. – разработка концепции и дизайна, проверка содержания и окончательное утверждение для публикации рукописи. Куленич В.В. – статистическая обработка результатов исследования. Одинцова В.Е., Кошечкин С.И. – биоинформатический анализ и статистическая обработка результатов исследования.

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.viktoriya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0083-3398>

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>

Куленич Виктория Владимировна – лаборант-исследователь, научно-образовательная лаборатория «Живая лаборатория популяционных исследований», СибГМУ, г. Томск, kulenich.vv@ssmu.ru, <https://orcid.org/0009-0000-7416-5017>

Одинцова Вера Евгеньевна – главный биоинформатик, ООО «Нобис Технолоджис», г. Москва, vera.odintsova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1897-4033>

Кошечкин Станислав Игоревич – канд. биол. наук, директор по науке ООО «Нобис Технолоджис», г. Москва, St.Koshechkin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7389-0476>

✉ Соколова Татьяна Сергеевна, sokolova.ts@ssmu.ru

Поступила в редакцию 03.05.2024;
одобрена после рецензирования 15.05.2024;
принята к публикации 30.05.2024