

УДК 616.248-053.2-02:579.61
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-197-204>

Значение биоразнообразия микробиоты человека и окружающей среды в подверженности развитию бронхиальной астмы у детей

Соколова Т.С., Мальчук В.Н., Ногай А.А., Федорова О.С., Огородова Л.М.

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

РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний дыхательных путей в детском возрасте. Развитие БА реализуется при сочетании генетической предрасположенности и воздействия факторов внешней среды. Эпидемиологические данные, касающиеся развития БА, подчеркивают важность воздействия микробиоты в раннем возрасте в формировании иммунных реакций и подверженности развитию БА. В последние годы накоплено достаточно данных, позволяющих предположить, что дисбаланс микробиоты кишечника и дыхательных путей в раннем возрасте может предрасполагать ребенка к развитию астмы. В свою очередь, биоразнообразие окружающей среды оказывает влияние на колонизацию микроорганизмами различных биотопов организма человека. Исследование механизмов взаимодействия микробиотических сообществ окружающей среды и человека откроет перспективу для разработки новых стратегий профилактики астмы.

Цель настоящего обзора – провести анализ современных исследований, направленных на оценку значения биоразнообразия микробиоты человека и окружающей среды в подверженности развитию бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, кишечная микробиота, микробиота дыхательных путей, микробиота окружающей среды

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»; договор от 01.08.22, № 22-75-00078).

Для цитирования: Соколова Т.С., Мальчук В.Н., Ногай А.А., Федорова О.С., Огородова Л.М. Значение биоразнообразия микробиоты человека и окружающей среды в подверженности развитию бронхиальной астмы у детей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(4):197–204. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-197-204>.

The importance of biodiversity of human microbiota and environment in the susceptibility to the development of bronchial asthma in children

Sokolova T.S., Malchuk V.N., Nogai A.A., Fedorova O.S., Ogorodova L.M.

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

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

ABSTRACT

Bronchial asthma (BA) remains one of the most common chronic respiratory diseases in childhood. BA develops with a combination of genetic predisposition and environmental factors. Epidemiological data on the development of BA emphasize the role of early-life microbiota in the formation of immune responses and susceptibility to the development of BA. In recent years, enough data has been accumulated to suggest that an imbalance in intestinal and airway microbiota during early life may predispose a child to the development of BA. In turn, the biodiversity of the environment influences the colonization of various biotopes in the human body by microorganisms. The study of the mechanisms of interaction between microbiota communities of the environment and humans will pave the way for the development of new strategies for the prevention of BA.

The aim of this review was to analyze current research aimed at assessing the importance of biodiversity of human microbiota and environment in the susceptibility to the development of BA in children.

Keywords: bronchial asthma, children, intestinal microbiota, airway microbiota, environmental microbiota

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

Source of financing. The study was funded by the Russian Science Foundation grant (“The role of microbiota in parasite–host interactions and its metabolic potential as a tool for bronchial asthma control”, agreement dated 01.08.22, No. 22-75-00078).

For citation: Sokolova T.S., Malchuk V. N., Nogai A.A., Fedorova O.S., Ogorodova L.M. The importance of biodiversity of human microbiota and environment in the susceptibility to the development of bronchial asthma in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(4):197–204. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-4-197-204>.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний дыхательных путей, поражающим до 10% детского и подросткового населения [1]. Развитие БА реализуется при сочетании генетической предрасположенности к атопии и бронхиальной гиперреактивности и воздействия факторов внешней среды [1]. Последние данные свидетельствуют о возможной связи между высокой распространенностью данной патологии и снижением воздействия микробов в результате изменения диетических привычек, характеризующихся снижением потребления пищевых волокон и повышенным потреблением жиров, улучшения гигиенических условий, нерационального использования антибактериальных препаратов и других факторов [2, 3]. На настоящий момент появляется все больше информации об изменении состава микробиоты человека при различных заболеваниях и его роли в патогенезе различных расстройств, в том числе при БА [4]. Эпидемиологические и экспериментальные данные, направленные на изучение факторов риска развития БА, демонстрируют важность воздействия микробиотических факторов в раннем возрасте в формировании иммунных реакций [5–7].

Согласно данным современных исследований, существует несколько гипотез, которые объясняют связь между распространенностью аллергических бо-

лезней и изменениями окружающей среды (урбанизация, улучшение жилищных условий, модификация питания), произошедшими в последние десятилетия и снижением биоразнообразия окружающей среды [3, 8, 9]. Эпидемиологические исследования показывают, что снижение воздействия бактерий окружающей среды в раннем возрасте (например, рождение путем кесарева сечения, искусственное вскармливание, проживание ребенка в городской среде, в малочисленных семьях и при ограниченном количестве контактов с различными животными) связано с повышенным риском развития аллергии и БА в дальнейшей жизни [3, 8–10]. И наоборот, снижение риска развития БА неизменно наблюдается у детей, проживающих в сельской местности, а также в многодетных семьях со старшими детьми, что, вероятно, связано с подверженностью организма ребенка воздействию широкого спектра микроорганизмов и их метаболитов [11].

В экспериментальных и клинических исследованиях, направленных на изучение особенностей микробиоты при БА, охарактеризована микробиота кишечника и респираторного тракта. На формирование микробиоты влияет множество как внутренних, так и внешних факторов. Одним из ярких примеров воздействия окружающей среды, влияющих на развитие астмы, является «эффект фермы» [12]. Многие эпидемиологические исследования показали, что проживание на ферме в раннем возрасте связано со снижением риска развития астмы у детей [12–15].

Цель настоящего обзора – провести анализ современных исследований, направленных на оценку значения биоразнообразия микробиоты человека и окружающей среды в подверженности развитию бронхиальной астмы у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научных публикаций результатов клинических исследований, направленных на оценку биоразнообразия микробиоты дыхательных путей, кишечника и окружающей среды в развитии бронхиальной астмы у детей.

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 апреля 2014 г. по 1 апреля 2024 г.

Выполнен первичный поиск публикаций, посвященных исследованию микробиоты кишечника и (или) дыхательных путей и (или) окружающей среды при БА у детей от рождения до 18 лет. Для поиска использовали ключевые слова: *asthma microbiota gut or microbiota airway or microbiota environment or microbiota household* астма, дети, микробиота кишечника, микробиота дыхательных путей, микробиота окружающей среды. Изучены рефераты 7 708 статей, выбранных при первоначальном поиске.

Затем были проанализированы рефераты 907 публикаций, исключены обзоры, исследования случай–контроль, работы, не содержащие данные о микробиоте кишечника, и (или) дыхательных путей, и (или) окружающей среды при БА у детей.

Для подготовки обзора в анализ включены 19 публикаций, соответствующих критериям включения: исследование микробиоты кишечника, и (или) дыхательных путей и (или) окружающей среды (микробиота образцов пыли домашних помещений) методом секвенирования у детей, не имеющих симптомов БА на момент включения в исследование, с последующей оценкой ассоциации с развитием БА, полнота описания схемы исследования.

ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОТЫ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В настоящее время известно, что слизистая оболочка дыхательных путей у здоровых индивидов колонизирована специфическими для данного биотопа бактериальными сообществами [16]. В исследованиях показано, что состав микробиоты дыхательных путей различается у здоровых детей и больных БА, а

также установлены различия в микробиоте при различных фенотипах БА [17].

Многочисленные исследования демонстрируют, что определяющее влияние на развитие БА в старшем возрасте оказывает изменение микробиоты в раннем детском возрасте [18–23]. Однако результаты исследований противоречивы из-за различий техники забора исследуемых биообразцов, методах и временных точках, что определяет сложность обобщения результатов. В результате анализа публикаций отобраны шесть проспективных исследований, в которых проведен анализ ассоциации микробиоты дыхательных путей у младенцев с развитием БА в старшем возрасте [18–23]. В большинстве исследований для изучения микробиоты использовали образцы, взятые из назофарингеальной области, а в двух исследованиях указано об аспиратах дыхательных путей в качестве исследуемых биообразцов [18, 19]. В трех исследованиях сообщалось об оценке альфа и бета-разнообразия микробиоты [18, 20, 21].

При этом только в одном исследовании выявлена ассоциация с развитием БА более высокого индекса альфа-разнообразия и различия бета-разнообразия в сравнении с детьми, у которых отсутствовали симптомы БА в возрасте 6 лет [18]. При этом отмечена корреляция бактериального состава, ассоциированного с развитием БА, иммунным профилем дыхательных путей, характеризующихся снижением уровней TNF α и IL-1 β и повышением CCL2 и CCL17 [18].

В двух исследованиях показано, что более высокое относительное содержание *Streptococcus* в микробиоте назального секрета младенцев связано с развитием БА [22, 23]. В другом исследовании показано, что обилие бактерий рода *Staphylococcus* в носоглотке в первые 6 мес жизни связано с рецидивирующими хрипами в первые 3 года жизни и развитием в более старшем возрасте БА [19]. Также в двух исследованиях продемонстрирована ассоциация *Haemophilus* с риском развития БА [19, 21]. В нескольких исследованиях отмечено изменение представленности рода *Moraxella*, однако данные противоречивы [19, 21]. В когортном проспективном исследовании также подтвердили ассоциацию *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* с развитием БА [20].

Следует отметить, что у детей, страдающих БА, в образцах микробиоты нижних дыхательных путей (анализ мокроты и конденсата выдыхаемого воздуха) отмечено увеличение представленности бактерий рода *Moraxella* и *Streptococcus* [24, 25].

ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Микробиота кишечника является одним из важнейших факторов, определяющих состояние здоровья человека, и в настоящее время рассматривается как система, ответственная за поддержание метаболического и иммунологического гомеостаза организма [26]. Кишечная микробиота и ее метаболиты играют важную роль в развитии местных и системных иммунных реакций [27]. Изменения в микробном составе кишечника могут оказывать заметное влияние на респираторные заболевания, такие как БА, путем формирования микробных сообществ и модуляции метаболического и иммунного ответа, так называемая концепция ось кишечник – легкие [4, 28].

На развитие микробиома кишечника в раннем возрасте влияют многие факторы окружающей среды, такие как проживание в среде, богатой микробами (например, на ферме или при частых контактах с домашним скотом и домашними животными), или разнообразное питание, превентивное значение которых в отношении формирования БА в детском возрасте показано в исследованиях [29, 30]. Считается, что воздействие и колонизация определенными микробами в раннем возрасте важны для развития кишечника, созревания иммунных клеток и устойчивости к патогенам [31].

Предполагается, что таксономическое богатство кишечной микробиоты определяет ее устойчивость к различным воздействиям, в том числе колонизации патогенами, при этом низкое разнообразие бактериальных сообществ ассоциировано с патологическими состояниями [32]. В исследованиях, включенных в обзор, отмечено снижение альфа-разнообразия в образцах стула младенцев, у которых в будущем развилась БА, в сравнении со здоровыми детьми [32, 33].

В проспективном исследовании G. Galazzo и соавт. показали, что представленность бактерий родов *Lachnobacterium*, *Lachnospira* и *Dialister* была значимо снижена в микробиоме кишечника младенцев, у которых развилась БА к школьному возрасту, по сравнению со здоровыми детьми [34]. 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* [35, 36]. Похожие результаты получили ученые из США: обилие *Veillonella* в кишечнике было связано

с эпизодами свистящих хрипов, однако связи между хрипами и бета-разнообразием не получено [37].

В когортном исследовании, проведенном в Канаде с участием более 300 детей, риск развития БА ассоциирован со снижением относительной численности бактерий рода *Veillonella* [38]. В другом исследовании также показана ассоциация низкой представленности родов *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Akkermansia* с высоким риском развития БА [39]. В нескольких исследованиях, посвященных изучению микробиома кишечника у младенцев и его связи с развитием БА, описана связь между снижением относительной численности родов *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* и *Lachnospira* с повышенным риском развития данной патологии [12, 33–35].

Несмотря на многогранность и неоднородность проведенных исследований, в совокупности эти данные подтверждают значение состава кишечной микробиоты в раннем возрасте с подверженностью развитию БА у детей.

ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОТЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Становление микробиоты разных биотопов происходит преимущественно на протяжении первого года жизни ребенка и продолжает формироваться до достижения совершеннолетия. Влияние на колонизацию микроорганизмами в раннем возрасте оказывают такие факторы, как способ родоразрешения и вид вскармливания [22, 38]. В исследованиях показано, что способ родов (естественные роды или с помощью кесарева сечения) и окружающая среда в первом полугодии жизни имеют определяющее значение для формирования стабильной микробиоты органов дыхания и кишечника, что определяет состояние здоровья в старшем возрасте [22, 38].

По данным метаанализа показано, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, выше риск развития БА и аллергического ринита по сравнению с детьми, рожденными естественным путем [40]. Однако в другом исследовании отмечено, что микробиота младенцев определяется в большей степени материнскими факторами и не зависит от способа родов [41]. Вероятно, риск развития аллергических болезней также связан с влиянием состояний, определяющих способ родоразрешения в пользу кесарева сечения. В эпидемиологических исследованиях показано, что контакты со старшими братьями и сестрами или посещение детских дошкольных учреждений в первые два года жизни оказывают про-

тективный эффект в отношении развития аллергии, что связано с увеличением таксономического разнообразия микробиоты [11, 42].

Также отмечено, что дети, проживающие на фермах, менее подвержены аллергическим заболеваниям [2, 13, 14, 43, 44]. Результаты когортного исследования в Дании показали, что повышенный риск развития БА регистрировался у подростков, проживавших в раннем возрасте в домах с плесенью и влажностью. Напротив, подростки, проживавшие в фермерских домах и контактировавшие с домашними животными, реже страдали БА к 18 годам [45].

Предполагается, что перечисленные факторы оказывают влияние на развитие иммунной системы в детском возрасте путем формирования таксономически богатой микробиоты различных биотопов [14, 32]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что вдыхаемые частицы пыли могут переносить сложную смесь микробов и их метаболитов, которые влияют на восприимчивость к развитию БА посредством их воздействия на иммунные реакции в дыхательных путях [14, 46]. Также в исследовании продемонстрирована связь грибковых и бактериальных сообществ домашних помещений и микробиоты дыхательных путей в раннем возрасте [47]. Однако исследований, направленных на изучение состава микробиоты окружающей среды и его ассоциации с развитием БА, недостаточно. В результате проведенного обзора публикаций за последние 10 лет выявлено шесть исследований по оценке микробиоты помещений с использованием молекулярно-генетических методов и ее связи с развитием БА [14, 43, 48–51].

В когортном проспективном исследовании показано, что микроорганизмы, связанные с сельской средой, в образцах пыли кроваток младенцев ассоциированы с более низким риском развития БА и аллергического ринита в возрасте 6 лет [48]. Низкое бактериальное разнообразие было обнаружено в микробиоте, собранной из образцов пыли кроватей детей, у которых в будущем развилась БА [48]. В другом исследовании показаны различия бета-разнообразия, увеличение представленности *Lactococcus*, *Streptococcus* и снижение содержания *Sphingomonas* в образцах домашней пыли в домах пациентов с БА в сравнении с помещениями участников без БА [49]. Среди городских детей высокого риска более высокий уровень аллергенов в помещении в младенчестве был связан с более низким риском развития астмы в возрасте 7 лет [50]. Кроме того, исследования окружающей среды на фермах и риска астмы показали, что численность *Streptococcaceae* в микробио-

те пыли выше в несельскохозяйственных домах, что связано с риском астмы [43].

Однако исследования микробиоты пыли в домах пациентов с диагностированной БА демонстрируют, напротив, ассоциацию высокого биоразнообразия микроорганизмов с неконтролируемым течением БА. Так, исследование, проведенное в США, сообщило о положительной связи между бактериальным изобилием в домашних условиях и тяжестью астмы у детей [52].

Разнообразный состав микробиоты в помещениях оказывает влияние на колонизацию микроорганизмами кишечника и дыхательных путей, способствуя развитию иммунологической толерантности [13, 53]. Воздействие микробиотических сообществ окружающей среды в раннем возрасте связано с риском развития астмы у детей, и эти результаты могут послужить ориентирами для разработки стратегий профилактики астмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современных исследований демонстрирует важную роль разнообразия и состава микробиоты человека и окружающей среды в развитии БА у детей. Обобщение результатов исследований позволяет сделать вывод, что период от рождения до первого года жизни является оптимальным временным окном для эпигенетических изменений, связанных с воздействием окружающей среды и подверженностью БА. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение патогенетических механизмов взаимодействия микробиотических сообществ и иммунной системой человека, что откроет перспективу для разработки новых технологий по управлению бронхиальной астмой.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R. et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022;205(1):17–35. DOI: 10.1164/rccm.202109-2205PP.
2. Haahtela T., Laatikainen T., Alenius H., Auvinen P., Fyhrquist N., Hanski I. et al. Hunt for the origin of allergy – comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45(5):891–901. DOI: 10.1111/cea.12527.
3. Haahtela T., Holgate S., Pawankar R., Akdis C.A., Benjapontipak S., Caraballo L. et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):3. DOI: 10.1186/1939-4551-6-3.
4. Dang A.T., Marsland B.J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019;12(4):843–850. DOI: 10.1038/s41385-019-0160-6.

5. Smulders T., Van Der Schee M.P., Maitland-Van Der Zee A.H., Dijkers F.G., Van Drunen C.M. Influence of the gut and airway microbiome on asthma development and disease. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2024;35(3):e14095. DOI: 10.1111/pai.14095.
6. Olszak T., An D., Zeissig S., Vera M.P., Richter J., Franke A. et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science.* 2012;336(6080):489–493. DOI: 10.1126/science.1219328.
7. Lynch S.V., Wood R.A., Boushey H., Bacharier L.B., Bloomberg G.R., Kattan M. et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;134(3):593–601. e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.018.
8. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299(6710):1259–1260. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
9. Rook G.A., 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.
10. Stokholm J., Thorsen J., Chawes B.L., Schjørring S., Krogfelt K.A., Bønnelykke K. et al. Cesarean section changes neonatal gut colonization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;138(3):881–889.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.028.
11. Christensen E.D., Hjelmsø M.H., Thorsen J., Shah S., Redgwell T., Poulsen C.E. et al. The developing airway and gut microbiota in early life is influenced by age of older siblings. *Microbiome.* 2022;10(1):106. DOI: 10.1186/s40168-022-01305-z.
12. 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.
13. Von Mutius E., Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10(12):861–868. DOI: 10.1038/nri2871.
14. Stein M.M., Hrusch C.L., Gozdz J., Igartua C., Pivniouk V., Murray S.E. et al. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(5):411–421. DOI: 10.1056/NEJMoa1508749.
15. Strieker S., Weinmann T., Gerlich J., von Mutius E., Nowak D., Radon K. et al. Farm living and allergic rhinitis from childhood to young adulthood: Prospective results of the GABRIEL study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022;150(5):1209–1215. e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.05.027.
16. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Young V.B. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio.* 2015;6(2):e00037. DOI: 10.1128/mBio.00037-15.
17. Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A., Bossley C. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010;5(1):e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578.
18. Thorsen J., Rasmussen M.A., Waage J., Mortensen M., Bjejnrod A., Bønnelykke K. et al. Infant airway microbiota and topical immune perturbations in the origins of childhood asthma. *Nat Commun.* 2019 Nov 1; 10(1):5001. DOI: 10.1038/s41467-019-12989-7.
19. Tang H.H.F., Lang A., Teo S.M., Judd L.M., Gangnon R., Evans M.D. et al. Developmental patterns in the nasopharyngeal microbiome during infancy are associated with asthma risk. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;47(5):1683–1691. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.009.
20. Thorsen J., Li X.J., Peng S., Sunde R.B., Shah S.A., Bhat-tacharyya M. et al. The airway microbiota of neonates colonized with asthma-associated pathogenic bacteria. *Nat. Commun.* 2023;14(1):6668. DOI: 10.1038/s41467-023-42309-z.
21. 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):e20200421. DOI: 10.1542/peds.2020-0421.
22. Teo S.M., Mok D., Pham K., Kusel M., Serralha M., Troy N. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704–715. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.008.
23. Zhu Z., Camargo C.A. Jr., 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.
24. Bataineh M.T., Hamoudi R.A., Dash N.R., Ramakrishnan R.K., Almasalmeh M.A., Sharif H.A. et al. Altered respiratory microbiota composition and functionality associated with asthma early in life. *BMC Infect. Dis.* 2020;20(1):697. DOI: 10.1186/s12879-020-05427-3.
25. Bar K., Żebrowska P., Łaczmanski Ł., Sozańska B. Airway bacterial biodiversity in exhaled breath condensates of asthmatic children—does it differ from the healthy ones? *J. Clin. Med.* 2022;11(22):6774. DOI: 10.3390/jcm11226774.
26. Weinstock G.M. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):250–256. DOI: 10.1038/nature11553.
27. Enaud R., Prevel R., Ciarlo E., Beaufils F., Wieërs G., Guey B. et al. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020;10:9. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00009.
28. Wypych T.P., Wickramasinghe L.C., Marsland B.J. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat. Immunol.* 2019;20(10):1279–1290. DOI: 10.1038/s41590-019-0451-9.
29. Zhong C., Guo J., Tan T., Wang H., Lin L., Gao D. et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic outcomes in the second year. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022;33(1):e13707. DOI: 10.1111/pai.13707.
30. Frei R., Ferstl R., Roduit C., Ziegler M., Schiavi E., Barcik W. et al. Exposure to nonmicrobial N-glycolylneuraminic acid protects farmers’ children against airway inflammation and colitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(1):382–390.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.051.
31. Rook G.A., Adams V., Hunt J., Palmer R., Martinelli R., Brunet L.R. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin. Immunopathol.* 2004;25(3-4):237–255. DOI: 10.1007/s00281-003-0148-9.

32. 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.
33. Patrick D.M., Sbihi H., Dai D.L.Y., Al Mamun A., Rasali D., Rose C. et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir. Med*. 2020;8(11):1094–1105. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30052-7.
34. Galazzo G., van Best N., Bervoets L., Dapaah I.O., Savelkoul P.H., Hornef M.W. et al. Development of the microbiota and associations with birth mode, diet, and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1584–1596. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.024.
35. 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.
36. 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.
37. Lee-Sarwar K., Dedrick S., Momeni B., Kelly R.S., Zeiger R.S., O'Connor G.T. et al. Association of the gut microbiome and metabolome with wheeze frequency in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2022;150(2):325–336. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.02.005.
38. 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.
39. 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.
40. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., Shields M.D., Cardwell C.R. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2008;38(4):629–633. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x.
41. Chu D.M., Ma J., Prince A.L., Antony K.M., Seferovic M.D., Aagaard K.M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat. Med*. 2017;23(3):314–326. DOI: 10.1038/nm.4272.
42. Laursen M.F., Zachariassen G., Bahl M.I., Bergström A., Høst A., Michaelsen K.F. et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *BMC Microbiol*. 2015;15:154. DOI: 10.1186/s12866-015-0477-6.
43. Kirjavainen P.V., Karvonen A.M., Adams R.I., Täubel M., Roponen M., Tuoresmäki P. et al. Farm-like indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development. *Nat. Med*. 2019;25(7):1089–1095. DOI: 10.1038/s41591-019-0469-4.
44. Ege M.J., Mayer M., Normand A.C., Genuneit J., Cookson W.O., Braun-Fahrlander C. et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N. Engl. J. Med*. 2011;364(8):701–709. DOI: 10.1056/NEJMoa1007302.
45. Keller A., Groot J., Clippet-Jensen C., Pinot de Moira A., Pedersen M., Sigsgaard T. et al. Exposure to different residential indoor characteristics during childhood and asthma in adolescence: a latent class analysis of the Danish National Birth Cohort. *Eur. J. Epidemiol*. 2024;39(1):51–65. DOI: 10.1007/s10654-023-01051-y.
46. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K., Gras D., Deswarte K., Ege M.J. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science*. 2015;349(6252):11061110. DOI: 10.1126/science.aac6623.
47. Gupta S., Hjelmsø M.H., Lehtimäki J., Li X., Mortensen M.S., Russel J. et al. Environmental shaping of the bacterial and fungal community in infant bed dust and correlations with the airway microbiota. *Microbiome*. 2020;8(1):115. DOI: 10.1186/s40168-020-00895-w.
48. Lehtimäki J., Gupta S., Hjelmsø M., Shah S., Thorsen J., Rasmussen M.A. et al. Fungi and bacteria in the beds of rural and urban infants correlate with later risk of atopic diseases. *Clin. Exp. Allergy*. 2023;53(12):1268–1278. DOI: 10.1111/cea.14414.
49. Karvonen A.M., Kirjavainen P.V., Täubel M., Jayaprakash B., Adams R.I., Sordillo J.E. et al. Indoor bacterial microbiota and development of asthma by 10.5 years of age. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2019;144(5):1402–1410. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.07.035.
50. O'Connor G.T., Lynch S.V., Bloomberg G.R., Kattan M., Wood R.A., Gergen P.J. et al. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2018;141(4):1468–1475. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.040.
51. Dannemiller K.C., Mendell M.J., Macher J.M., Kumagai K., Bradman A., Holland N. et al. Next-generation DNA sequencing reveals that low fungal diversity in house dust is associated with childhood asthma development. *Indoor Air*. 2014;24(3):236–247. DOI: 10.1111/ina.12072.
52. Dannemiller K.C., Gent J.F., Leaderer B.P., Peccia J. Indoor microbial communities: Influence on asthma severity in atopic and nonatopic children. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016;138(1):76–83.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.027.
53. Von Mutius E., Smits H.H. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet*. 2020;396(10254):854–866. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31861-4.

Информация об авторах

Соколова Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, sokolova.ts@ssmu.ru, 0000-0002-1085-0733

Мальчук Виктория Николаевна – аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, malchuk.viktorya@mail.ru, 0000-0003-0083-3398

Ногай Анита Аркадьевна – студентка 6-го курса, педиатрический факультет, СибГМУ, г. Томск, anita_2000vip@mail.ru, 0009-0002-4735-9099

Федорова Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск, olga.sergeevna.fedorova@gmail.com, 0000-0002-7130-9609

Огородова Людмила Михайловна – д-р мед. наук, член-корр. РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, kaf.fak.ped@ssmu.ru, 0000-0002-2962-1076.

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

Поступила в редакцию 02.05.2024;
одобрена после рецензирования 15.05.2024;
принята к публикации 13.06.2024