

Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского
Биология. Химия. Том 12 (78). 2026. № 2. С. 3–27.

УДК 612.215

DOI 10.5281/ZENODO.20783765

РОЛЬ РЕСПИРАТОРНОГО МИКРОБИОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Волкова К. Е.¹, Сорокин О. В.², Нефедова Ж. В.³, Панасенко Л. М.³, Суботьялов М. А.^{1,4}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет»
Министерства просвещения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

²ООО «Ведагенетика», Новосибирск, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Новосибирск, Россия
E-mail: subotyalov@yandex.ru

Статья анализирует влияние респираторного микробиома на развитие вирусных инфекций дыхательных путей. Рассмотрены механизмы взаимодействия бактериальных сообществ с вирусами, включая иммуномодуляцию, изменение эпителиального барьера и конкуренцию за ресурсы. Показана роль дисбиоза в повышении восприимчивости к инфекциям и развитии осложнений. На примере астмы и пневмонии продемонстрирована связь между изменением состава микробиома и тяжестью заболеваний. Освещена защитная роль комменсальных бактерий (*Dolosigranulum pigrum*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus epidermidis*), подавляющих патогены через выработку антимикробных веществ и иммуномодуляцию. Обсуждаются современные подходы к коррекции микробиома, включая применение пробиотиков, бактериальных лизатов и перспективы использования микробиомных маркеров для персонализированной терапии.

Ключевые слова: респираторный микробиом, вирусные инфекции, дисбиоз, иммуномодуляция, комменсальные бактерии, астма, пневмония, микробиом-таргетированная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования все чаще обращают внимание на ключевую роль респираторного микробиома – сложного сообщества микроорганизмов, населяющих дыхательные пути – в поддержании здоровья дыхательной системы. В норме этот

тонко сбалансированный микробный ландшафт выполняет важнейшие функции: защищает от патогенов, модулирует иммунные реакции, поддерживает целостность слизистых оболочек. Однако нарушения этого баланса (дисбиоз) могут иметь далеко идущие последствия, повышая восприимчивость к респираторным вирусным инфекциям и усугубляя течение хронических заболеваний легких.

Механизмы взаимодействия между микробиомом и респираторными вирусами представляют особый научный интерес. С одной стороны, комменсальные бактерии способны подавлять вирусную активность через стимуляцию врожденного иммунитета, конкуренцию за рецепторы и ресурсы, выработку противовирусных метаболитов. С другой стороны, некоторые условно-патогенные микроорганизмы могут усиливать вирусную инфекцию, разрушая эпителиальный барьер и изменяя локальные воспалительные реакции. Эти сложные взаимодействия особенно ярко проявляются при таких заболеваниях, как бронхиальная астма и пневмония, где микробиомные нарушения часто предшествуют клиническим проявлениям и влияют на тяжесть течения.

Особого внимания заслуживает группа «защитных» комменсалов – *Dolosigranulum pigrum*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus epidermidis*. Эти микроорганизмы демонстрируют выраженную антагонистическую активность против респираторных патогенов, что открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий. В то же время их защитный потенциал может существенно снижаться под воздействием антибиотиков, факторов окружающей среды и хронических заболеваний, что требует тщательного изучения условий, необходимых для поддержания их функциональной активности.

В данной статье мы систематически анализируем современные данные о роли респираторного микробиома в патогенезе вирусных инфекций, уделяя особое внимание механизмам микробно-вирусных взаимодействий, изменениям микробиома при хронических заболеваниях легких и перспективам терапевтической модуляции микробных сообществ. Особый акцент сделан на клиническом значении этих исследований для разработки новых подходов к профилактике и лечению респираторных заболеваний, что особенно актуально в эпоху роста антибиотикорезистентности и поиска альтернативных методов терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен тщательный обзор литературы, в основном опубликованной в период с 2020 по 2025 год. Мы использовали базу данных PubMed, применяя такие ключевые термины, как «микробиом верхних дыхательных путей», «микробиом нижних дыхательных путей», «антибиотикотерапия», «микробиом», «дисбиоз», «комменсальные бактерии», «иммуномодуляция», «вирусные инфекции», «астма», «пневмония».

ВЛИЯНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ПАТОГЕНЕЗ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Дыхательная система, находясь в постоянном контакте с окружающей средой, особенно уязвима к инфекциям ВДП (ИВДП), которые чаще всего поражают детей

и пожилых людей [1]. ИВДП могут быть вызваны вирусами или бактериями, однако вирусные инфекции являются основной причиной острых респираторных заболеваний. Хотя способность респираторных вирусов вызвать последующие бактериальные коинфекции хорошо известна, современные данные свидетельствуют о том, что может происходить обратное [1].

Дисбиоз дыхательных путей, характеризующийся доминированием патобионтов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. Catarrhalis*) и снижением разнообразия комменсальной микрофлоры, может не только быть следствием вирусной инфекции, но и предрасполагать к более тяжелому течению вирусных заболеваний. Патобионты – это бактерии, которые обычно обнаруживаются у здоровых людей, не имеющих симптомов, но при определённых условиях могут стать патогенными. Повышенное содержание патобионтов часто приводит к снижению разнообразия микробиоты, что, как предполагается, способствует ослаблению врождённого эпителиального барьера и усилению воспаления в ответ на внешние раздражители, включая респираторные вирусы [1].

Несколько механизмов могут объяснить связь между бактериальным дисбактериозом и вирусными инфекциями: нарушение мукоцилиарного клиренса за счет бактериальных ферментов, выделяемых патобионтами (например, эластаза); повышение экспрессии вирусных рецепторов на эпителиальных клетках; изменение TLR-опосредованного иммунного ответа [1]. Эти процессы создают благоприятные условия для вирусной инвазии, обеспечивая альтернативные пути проникновения вирусов и снижая эффективность врожденной иммунной защиты. Поддержание баланса респираторного микробиома может быть важной стратегией профилактики и контроля респираторных вирусных инфекций.

Недавние исследования выявили ключевые различия в функциональных характеристиках легочного микробиома у инфицированных и здоровых пациентов. Установлено, что бактерии у больных демонстрируют повышенную экспрессию генов, связанных с подвижностью (хемотаксис, жгутиковый аппарат) и метаболической адаптацией, что свидетельствует о процессе естественного отбора микроорганизмов, способных выживать в изменяющихся условиях дыхательных путей. Эти адаптированные бактерии, проникая в нижние дыхательные пути (НДП), продуцируют иммуномодулирующие соединения, существенно влияющие на течение вирусной инфекции посредством модификации мукоцилиарного клиренса, регуляции местного иммунного ответа и изменения вирусной репликации. Поэтому эти бактерии могут оказывать значительное влияние на терапевтическое состояние, как положительное, так и отрицательное, инфицированных организмов [2].

Специфическая иммунологическая толерантность, обеспечиваемая микробиомом, может предотвратить повреждение тканей в результате повышенной воспалительной реакции в случае вирусного респираторного заболевания. В одном из исследований на данную тему была доказана важность здорового респираторного микробиома для способности организма противостоять вирусу гриппа на примере мышей. Колонизация комменсальных бактерий в верхних дыхательных путях (ВДП) SPF-мышей позволила значительно уменьшить изменения в лёгких, связанные с инфекциями [2]. Изменяя фенотип реакции моноцитов и формируя

фенотип активации менее разрушительных макрофагов, эта колонизация снизила летальность при гриппозной инфекции. Кроме того, у мышей, получавших комбинацию антибиотиков, «естественным образом» денатурирующих их микробиом, наблюдалась более высокая заболеваемость при заражении пандемическим вирусом А (H1N1) в 2009 году, что приводило к значительной гипоксии и потере веса. С тяжестью этих повреждений были связаны две характеристики: снижение способности дендритных клеток к миграции, которая необходима для успешного иммунного ответа, и снижение количества тканеспецифических Т-лимфоцитов, которые помогают поддерживать высокую локальную вирусную нагрузку в течение длительного времени [2].

Жизнеспособные микробы, составляющие «полезный» микробиом, по-видимому, не являются строго необходимыми, поскольку липосахариды, введенные здоровому хозяину с измененным микробиомом, могут восстановить эффективный адаптивный иммунный ответ в экспериментах на мышинной модели. Согласно механистической концепции, микробиом стимулирует лейкоциты как локально, так и системно, что также активирует несколько рецепторов распознавания молекулярных паттернов, вырабатываемых патогенами (молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами, или PAMPs) [2]. Это также позволяет предположить, что микробиом играет важную роль в патогенезе вирусных респираторных инфекций. По аналогии с терапией желудочно-кишечного тракта, респираторный микробиом также можно модулировать. Например, введение кишечной палочки в дыхательные пути мышей снижало локальное воспаление, играющее ключевую роль в патогенезе респираторных инфекций, что ограничивало клинические симптомы. Клинические испытания также показали, что прием *Lactobacillus rhamnosus* уменьшал частоту и тяжесть обострений муковисцидоза, хотя эти данные требуют подтверждения в более масштабных исследованиях [2].

Некоторые авторы, тем не менее, показали, что временное снижение воспаления дыхательных путей за счет введения бактериальных антигенов может быть перспективным при лечении гриппозных инфекций. Например, мыши, предварительно обработанные аэрозолями бактериальных лизатов с липосахаридами, демонстрировали более эффективный вирусный клиренс и сниженное повреждение тканей, что улучшало их выживаемость. Но эти данные остаются спорными, поскольку воспаление при гриппе считается основной причиной клинических проявлений, а попытки модулировать его иммуномодуляторами не дали однозначных результатов. Вероятно, контроль воспаления эффективен лишь на ранних стадиях инфекции, так как его характер меняется по мере прогрессирования болезни. Аналогичным образом активация TLR-2, 6 и 9 с помощью предварительной обработки синтетическими агонистами позволила снизить титр вируса, обнаруженного при заражении вирусами парагриппа в образцах дыхательных путей, не уменьшая при этом симптомы бронхиальной гиперреактивности. Наконец, введение инактивированных токсинов *E. coli* продемонстрировало свою эффективность в обеспечении защиты от РСВ-инфекции и вирусов гриппа, а также введение *L. rhamnosus* до контакта с РСВ. Эти лактобактерии помогают защититься от чрезмерного воспаления во время

инфекции, изменяя как выработку многочисленных провоспалительных медиаторов (интерферона и интерлейкинов), так и активацию дендритных клеток посредством экспрессии CD103 и CD11b [1].

Респираторный микробиом играет важную роль в патогенезе вирусных инфекций, модулируя иммунный ответ и воспалительные процессы. Экспериментальные данные показывают, что воздействие на микробиом (например, с помощью бактериальных лизатов, липополисахаридов) может усиливать противовирусную защиту, снижать повреждение тканей и улучшать исходы инфекций. Однако влияние микробиоты зависит от стадии заболевания, типа вируса и характера иммунной реакции, что требует дальнейших исследований для разработки целенаправленных терапевтических стратегий.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (АСТМА, ПНЕВМОНИЯ)

Микробиом дыхательных путей отличается динамичным составом, где микроорганизмы могут переходить из комменсального состояния в патогенное и обратно в зависимости от условий и наличия коинфекций. Например, *Streptococcus pneumoniae*, обычно вызывающий пневмонию, в норме колонизирует носоглотку, а *Moraxella spp.*, считающаяся симбионтом человека, может быть причиной инфекций среднего уха и носовых пазух, обострений ХОБЛ [3]. Дисбиоз носоглотки и ротовой полости не только усугубляет респираторные заболевания, но и сам усиливается под их воздействием, создавая порочный круг, играющий ключевую роль в патологии легких и ЛОР-органов [4].

Рост патогенных видов *Streptococcus* и *Haemophilus* (например, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) в раннем возрасте связан с повышенным риском возникновения хрипов, приступов кашля, а также детской астмы и пневмонии. Бактериальный дисбиоз может дополнительно вызывать воспаление и повышать восприимчивость к рецидивирующей острой симптоматической вирусной инфекции, а у детей, чувствительных к аллергенам, связан с тяжелыми обострениями астмы (повышен уровень *Veillonella* и *Prevotella*, а также выработка хемокинов) [5].

Респираторный эпителий (играет роль в активации врожденного иммунитета) экспрессирует широкий спектр молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами (PAMP): нуклеотидные олигомеризационные домены (NOD)-подобные рецепторы и толл-подобные рецепторы (TLR), которые распознают бактерии и высвобождают противомикробные пептиды (β -дефензины). Хотя воспаление необходимо для устранения инфекции, патогенные грамотрицательные бактерии могут вызывать чрезмерное воспаление, которое нарушает функцию эпителиального барьера. Отчасти это можно объяснить повышенным количеством ацильных групп в их молекуле липополисахарида (ЛПС), которая лучше активирует TLR4 [3].

Патогенные микробы используют различные стратегии для изменения реакции организма, что позволяет им и другим патогенам колонизировать организм (например, золотистый стафилококк вырабатывает протеазы, которые могут расщеплять гемагглютинин и поддерживать репликацию гриппа). Вирусные

инфекции также могут напрямую нарушать целостность и функцию эпителиального барьера, что способствует прикреплению и проникновению бактериальных патогенов и наоборот [5].

Таким образом, изменения респираторного микробиома играют ключевую роль в развитии и прогрессировании заболеваний дыхательной системы, формируя сложные взаимодействия между комменсальными и патогенными микроорганизмами, иммунным ответом и состоянием эпителиального барьера. Далее рассмотрим, как именно меняется микробный состав и его функциональная активность при астме и пневмонии, а также какие последствия это имеет для клинического течения и терапии этих заболеваний.

1. МБ при астме

Астма – хроническое заболевание дыхательных путей, характеризующееся либо эозинофильным воспалением (сопровождающимся сужением дыхательных путей, избыточной выработкой слизи и повышением уровня цитокинов 2 типа, стимулирующих IgE-опосредованные аллергические реакции), либо нейтрофильным воспалением с низкой активностью Th2-иммунного ответа. В зависимости от иммунного профиля астму классифицируют на 2 эндотипа: эозинофильная (T2), которая в свою очередь, бывает аллергической и неаллергической и нейтрофильная (не T2), которая делится на нейтрофильную, малогранулоцитарную, смешанную гранулоцитарную [6, 7]. Астму можно назвать наиболее распространенным хроническим инфекционным заболеванием в детском возрасте, причем до 80 % обострений в школьном возрасте и 50 % у взрослых связаны с вирусными инфекциями, особенно у пациентов с Th2-опосредованным подтипом [5, 8]. Биологическое действие современных моноклональных антител и кортикостероидов эффективно при аллергической астме, однако у пациентов с неаллергической эозинофильной формой воспаление может сохраняться даже на фоне терапии. Хотя точные причины развития астмы остаются не до конца ясными, ключевую роль играет сочетание генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, включая влияние респираторного микробиома [9].

Аллергическое воспаление T2-типа опосредуется антигенспецифическими T2-клетками, которые вырабатывают IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, что приводит к IgE дегрануляции тучных клеток и базофилов, опосредованной IgE-зависимой дегрануляции тучных клеток, эозинофилии и гиперреактивности бронхов. Эти процессы лежат в основе бронхоспазма, избыточной секреции слизи и ремоделирования дыхательных путей. Помимо классического Th2-пути, важную роль играют врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), которые под действием эпителиальных цитокинов (IL-33, IL-25, TSLP) IL-5 и IL-13 усиливают эозинофильное воспаление. При этом IL-4, хотя и не всегда секретируемый ILC2, критически важен для активации Th2-клеток. Интересно, что у взрослых с поздней эозинофильной астмой часто наблюдается неаллергический фенотип, ассоциированный с хроническим риносинуситом и назальными полипами [6, 10].

Неаллергическая астма диагностируется при отсутствии IgE-сенситизации к распространенным аллергенам, подтвержденном кожными пробами и

лабораторными тестами. Ее патогенез изучен хуже, чем аллергической формы, и может включать реакции на неустоновленные аллергены (например, грибковые), хронические инфекции, аутоиммунные механизмы, нейтрофильное воспаление или активацию IL-17-зависимых путей. Биомаркерами нейтрофильной астмы являются YKL-40 (хитиназоподобный белок) и IL-17, ассоциированные с тяжелым течением, ожирением и относительной резистентностью к стероидам. При малогранулоцитарной астме отмечаются сниженные уровни выдыхаемого FeNO, эозинофильного катионного белка (ЕСР) и IL-8 в индуцированной мокроте, при этом почти у 15 % пациентов сохраняется плохой контроль симптомов несмотря на отсутствие явного воспаления. Как и нейтрофильная, так и Th2/Th17-опосредованная астма (с сопутствующей эозинофилией, бронхообструкцией и стероидорезистентностью) плохо поддаются стандартной терапии ингаляционными кортикостероидами (ИКС). У пациентов со смешанным гранулоцитарным фенотипом повышены IL-17, ЕСР, FeNO, а применение макролидов может улучшить состояние за счет снижения IL-8 и нейтрофильной инфильтрации [6].

Отдельную роль играет микробиом дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* усиливают выработку IL-8 через NF-κB-зависимый механизм, а *Staphylococcus aureus* провоцирует Th2-ответ, высвобождая IL-33 и активируя ILC2, что ведет к дегрануляции тучных клеток, синтезу IgE и эозинофильному воспалению. В то же время бактерии рода *Proteus* связаны с Th17-опосредованным воспалением и обратной корреляцией с бронхиальной эозинофилией, подчеркивая сложное взаимодействие микробиома и иммунных механизмов при разных фенотипах астмы [6].

Раньше связь между бактериями и приступами астмы считалась маловероятной из-за низкой диагностической ценности посевов мокроты и слабого эффекта антибиотикотерапии. Однако современные серологические и ПЦР-исследования выявили роль *Streptococcus pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* в провоцировании острых приступов. Анализ микробиоты бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), трахеальных мазков и мокроты показал, что у астматиков наблюдается значительное увеличение доли протеобактерий по сравнению со здоровыми людьми. В ходе культивирования образцов из дыхательных путей было обнаружено, что доля астмы у детей с бактериями (*Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) значительно увеличилась, что было связано с тяжестью и острым обострением астмы. Секвенирование 16S рРНК подтвердило повышенное содержание патогенных протеобактерий, включая *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* в дыхательных путях пациентов с астмой [11].

Хотя большинство исследований микробиома дыхательных путей проводилось на взрослых, изучение микробиома дыхательных путей при детской астме в последние годы значительно продвинулось вперед. Несмотря на то, что в патогенезе астмы задействованы как верхние, так и нижние дыхательные пути, исследование НДП у детей затруднено из-за необходимости проведения бронхоскопии. Поэтому многие работы сосредоточены на более доступных ВДП, хотя становится очевидной взаимосвязь между микробиомами обоих отделов. Исследования демонстрируют

различия не только между здоровыми людьми и астматиками, но и между пациентами с разной степенью тяжести заболевания, что подчеркивает важность комплексного изучения респираторного микробиома [12].

Ранние исследования с участием 43 пациентов (астматиков, больных ХОБЛ и здоровых людей) выявили значительное преобладание протеобактерий в бронхоальвеолярных смывах и бронхиальных мазках у пациентов с астмой по сравнению с контрольной группой, где доминировали *Bacteroides* [13]. Это исследование не только опровергло представление о стерильности дыхательных путей, но и впервые продемонстрировало дисбиоз при детской астме. Последующие популяционные когортные исследования новорожденных установили связь между особенностями назального микробиома в раннем возрасте и риском развития астмы. В частности, повышенное бактериальное разнообразие, включая *Firmicutes: Aerococcaceae, Streptococcus; Proteobacteria: Haemophilus, Oxalobacteraceae, Moraxella; Veillonella* и *Prevotella*, в носоглотке месячных младенцев ассоциировалось с последующим диагнозом астмы [10].

Дальнейшие наблюдения показали, что специфические изменения микробиома могут служить прогностическими маркерами: преобладание *Oxalobacteraceae, Neisseriaceae* при снижении количества *Pasteurellaceae* коррелировало с хрипами у детей до 2 лет, тогда как постоянное содержание *Moraxella* и увеличение *Haemophilus* в течение первого года жизни предсказывали развитие астмы к 7 годам [10, 14]. Эти данные подтвердились в крупном исследовании 327 детей 6–12 лет, где у городских астматиков выявили повышенное содержание *Moraxella* по сравнению со здоровыми сверстниками. Напротив, более высокие уровни лактобактерий в носоглотке (в 2 месяца) и ротоглотке (в 2 года) демонстрировали протективный эффект [9, 15, 16].

Хотя некоторые работы отмечали при астме изменения в ротоглоточном микробиоме (более высокий уровень содержания *Haemophilus, Veillonella* и более низкий уровень *Streptococcus, Fusobacterium, Capnocytophaga, Lactobacillus*, а также наличие *Actinomyces, Atopobium, Corynebacterium, Flavobacterium, Staphylococcus, Neiseriaceae, Porphyromonas, Gemella, Lachnospiraceae, Leptotrichia, Pasteurellaceae*), эти находки не были универсальными, что указывает на возможную менее выраженную роль данной микробиоты в патогенезе астмы по сравнению с назальной [10]. Такие расхождения между исследованиями подчеркивают необходимость дальнейшего изучения пространственно-временной динамики респираторного микробиома и его клинической значимости [17].

В других исследованиях, направленных на изучение микробиома дыхательных путей и развития астмы, участвовали дети, у родителей которых в анамнезе была астма. В одних работах ранняя колонизация носоглотки *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* (но не *Staphylococcus aureus*) ассоциировалась с развитием астмы к 5 годам, тогда как другие исследования показали связь назальной колонизации *Staphylococcus aureus* в первые 6 месяцев жизни с персистирующей астмой вплоть до 18-летнего возраста. Эти расхождения могут объясняться возрастными различиями участников или экологическими особенностями различных ниш дыхательных путей. У школьников с астмой

отмечается преобладание протеобактерий, включая *Moraxella*, *Psychrobacter*, виды *E. coli* и *M. catarrhalis* [10].

У детей с неконтролируемой астмой, требующей системных кортикостероидов или госпитализаций, выявлены специфические изменения респираторного микробиома: повышенное содержание *Haemophilus* и *Staphylococcus* в НДП [18], увеличение *Streptococcus* в носовой полости [19], а также обогащение *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Proteus* и *Capnocytophaga* при тяжелых формах [9]. Характерный микробиом при астме включает *Aspergillus*, *Cladosporium* и *Penicillium* spp. [20]. Типичный бактериальный профиль при астме характеризуется увеличением протеобактерий (*H. parainfluenzae*) и уменьшением комменсалов (*Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella*) [3, 5, 21]. Колонизация *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria* коррелирует с эозинофилией, повышенным IgE и риском раннего развития астмы.

Анализ 16S рРНК микробиома трахеи при atopической астме выявил повышенное содержание *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Neisseriaceae*, *Sphingomonas* и *Porphyromonas* при снижении *Bacteroides* и *Lactobacillus*, что может влиять на метаболизм короткоцепочных жирных кислот (ограничение их биодоступности за счет повышения метаболизма бутирата и пропионата). Формируется порочный круг: дисбиоз усиливает воспаление и иммунный дисбаланс, что способствует развитию аллергической астмы через активацию Th2-путей, а хроническое воспаление, в свою очередь, поддерживает патологический микробный состав [22]. Некоторые бактерии могут модулировать ответ на терапию, влияя на сигнальные пути иммунных клеток. У пациентов с хронической астмой часто обнаруживается персистенция *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, что указывает на взаимосвязь между респираторными инфекциями и аллергической сенсibilизацией [6, 8]. Интересно, что при Th2-ассоциированной астме наблюдается обеднение микробного разнообразия (меньше бактерий и грибковых сообществ), тогда как нейтрофильные формы характеризуются повышенным содержанием микроорганизмов в НДП [5].

У взрослых людей также изучалась связь между микробиомом дыхательных путей и астмой. У астматиков отмечается увеличение численности протеобактерий (включая *Pseudomonas*, *Alkanindiges hongkongensis*) при снижении содержания *Neisseria* и *Moraxella*. Среди *Firmicutes* в дыхательных путях астматиков чаще встречаются *Lactobacillus* и *Dialister invisus*, тогда как количество *Streptococcus* и *Veillonella* уменьшено. В назальном микробиоме повышено содержание *Bacteroidetes* (особенно *Prevotella buccalis*), а среди *Actinobacteria* обнаружена связь *Gardnerella vaginalis* с обострениями астмы при одновременном снижении *Corynebacterium* [10].

Люди с астмой имеют повышенную распространенность проблем со здоровьем полости рта (кариес, эрозия зубов, заболевания пародонта и кандидоз полости рта). Ухудшение здоровья полости рта при астме может быть вызвано либо патологической активацией иммунного и воспалительного процессов, либо побочным эффектом лекарств от астмы, либо взаимодействием этих двух факторов. Некоторые препараты от астмы изменяют секрецию слюны, снижают скорость

слюноотделения и повышают концентрацию глюкозы в сыворотке, что нарушает баланс взаимодействия между бактериальными и иммунологическими факторами и приводит к заболеваниям полости рта. Аналогичным образом, заболевания полости рта изменяют микробиом полости рта и вызывают местное и системное воспаление. Вызванные воспалительными и иммунологическими реакциями изменения эпителия и ремоделирование бронхов, а также аспирация патогенных колонизаторов, обнаруженных в пародонтальных карманах и на поверхности кариозных зубов, могут влиять на течение респираторных заболеваний, таких как астма и бронхит. Была обнаружена связь периодонтита или обилия *Prevotella intermedia* в поддесневой биопленке с тяжестью астмы [23]. Однако полная картина роли микробиома полости рта в развитии астмы до сих пор неизвестна. Два отдельных исследования, проведенных в США, выявили взаимосвязь между астмой и кариесом или сильной потерей зубов [24]. Более того, следует дополнительно изучить возможное обратное побочное влияние осложнений полости рта, опосредованных астмой, или воспаления на астму или другие респираторные осложнения.

Важные наблюдения были сделаны исследователями, которые установили связь между увеличением доли протеобактерий и ухудшением контроля астмы через активацию Th17-опосредованного воспаления. Было обнаружено, что большее количество протеобактерий связано с ухудшением контроля астмы и обострениями из-за индукции генов, связанных с Th17. Изучили состояние 111 пациентов с хроническим риносинуситом, у 46 из которых была сопутствующая астма. Они обнаружили, что у пациентов, которые часто обращались в отделения неотложной помощи из-за обострения астмы, относительное количество протеобактерий было выше [7].

Обострения астмы, определяемые как ухудшение симптомов, сопровождающееся снижением функции легких по сравнению с исходным уровнем, могут прерывать периоды стабильного течения заболевания. У детей в период обострений отмечается повышенное содержание *Streptococcus* и *Staphylococcus* в носоглотке, тогда как состав ротоглоточного микробиома остается относительно стабильным [7]. Интересно, что особенности назального микробиома в период ремиссии могут предсказывать дальнейшее течение болезни. Дети с преобладанием *Corynebacterium* и *Dolosigranulum* демонстрируют лучший контроль над астмой и реже нуждаются в экстренной терапии, тогда как доминирование *Moraxella* и *Haemophilus* ассоциируется с повышенным риском инфекций и последующих обострений. Микробиом дыхательных путей во время лечения астмы напрямую связан с развитием обострений. Отсутствие *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, сниженное количество *Haemophilus*, *Dolosigranulum*, *Staphylococcus*, повышенное количество *Moraxella* во время лечения заболевания связано с развитием обострений. Динамика микробиома носоглотки также показала снижение уровня *Corynebacterium* и *Dolosigranulum* и увеличение количества профилей с преобладанием *Moraxella* во время обострения. После обострения микробиота большинства детей восстановилась, и в ней стали преобладать *Moraxella*, *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*. Аналогичным образом другое исследование

выявило снижение уровня *Moraxella* в носу и повышение уровня *Staphylococcus* в носу в период обострения и выздоровления. Подводя итог, можно сказать, что верхние дыхательные пути с преобладанием *Corynebacterium* и *Dolosigranulum* в микробиоме часто связаны с контролем астмы и меньшим количеством обострений [9].

Хотя детская астма распространена во всех этнических группах, бремя заболевания непропорционально велико среди пуэрториканцев (19,2 %) и афроамериканцев (12,7 %) по сравнению с американцами белой расы (8 %) и американцами мексиканской национальности (6,4 %) [14]. Этнические различия в показателях смертности от астмы ещё более значительны: показатели смертности от астмы среди детей и взрослых в странах с арабским языком почти в 8,3 раза выше соответственно, чем в странах с английским языком. Из-за сложности получения образцов из носа для сравнения бактериального разнообразия в одной и той же демографической группе был проведён анализ слюны детей из стран с арабским языком, страдающих астмой и не страдающих ею. Анализ слюны у арабских детей с астмой выявил повышенное содержание патогенных бактерий, особенно протеобактерий, при снижении доли *Streptococcus* и *Veillonella* по сравнению со здоровыми сверстниками. Интересно, что корреляции с представителями родов *Moraxella*, *Neisseria* или *Haemophilus* обнаружено не было. Однако тип, к которому относятся эти роды, – протеобактерии – был представлен в большем количестве в случаях заболевания (27,7 %), чем в контрольной группе (25,4 %). Ключевыми факторами риска развития астмы остаются аллергии, респираторные инфекции, пассивное курение и низкий социально-экономический статус [14].

В целом, астма характеризуется увеличением количества патогенов в легочном микробиоме, что приводит к рецидивирующему воспалению и стимуляции/обострению иммунной дисфункции организма. Многочисленные исследования подтверждают связь между колонизацией дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae* в раннем возрасте и последующим развитием астмы, хрипов и частых обострений. Эти патогены процветают в условиях воспаления, создавая порочный круг. Напротив, молочнокислые бактерии (*Lactobacillus*, *Dolosigranulum*) и *Corynebacterium* демонстрируют защитные свойства, модулируя воспалительные реакции через продукцию короткоцепочных жирных кислот (например, бутират). Эксперименты на мышах показали, что бутират способен нормализовать уровень IgE и снижать восприимчивость к астме. Кроме того, синергизм между *D. pigrum* и *Corynebacterium* может подавлять рост *S. pneumoniae* и контролировать респираторные вирусы, что объясняет их протективную роль при астме. Эти данные подчеркивают важность микробного баланса в патогенезе заболевания и открывают новые возможности для терапевтических вмешательств.

Исследования убедительно демонстрируют, что респираторный микробиом играет ключевую роль в развитии и течении астмы. Уже в раннем возрасте формируются специфические микробные паттерны, связанные с риском возникновения заболевания: провоспалительные бактерии (*Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) ассоциируются с хрипами и

последующим развитием астмы, тогда как защитные микроорганизмы (*Dolosigranulum pigrum*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*) способствуют стабильному течению болезни. Эти же бактериальные сообщества влияют на риск респираторных инфекций и ХОБЛ, подчеркивая их универсальную роль в здоровье дыхательных путей [7].

Хотя респираторный микробиом играет ключевую роль в изучении астмы, нельзя недооценивать влияние кишечного микробиома на развитие этого заболевания через ось «кишечник–лёгкие». В последнее время растет интерес к взаимодействию между микробиомами дыхательных путей и кишечника как в целом, так и в контексте астмы. Эти вопросы выходят за рамки данного обзора, однако подробнее они освещены в других публикациях. Современные исследования также расширяют понимание роли вирусов и грибов, которые наряду с бактериями являются важной частью микробиома и могут прямо или косвенно влиять на течение астмы. Будущие исследования должны быть направлены на изучение событий раннего возраста, связанных с респираторной микробиотой, развитием острых инфекций и последующим возникновением хронических заболеваний, таких как астма и ХОБЛ. Это может стать значимым изменяемым фактором, способствующим долгосрочному улучшению здоровья дыхательной системы [5, 12, 25].

2. МБ при пневмонии

Пневмония – это воспаление легочных альвеол, сопровождающееся их заполнением жидкостью или гноем, что приводит к кашлю, лихорадке и дыхательной недостаточности. Пневмония может быть опасной для жизни младенцев, маленьких детей, людей пожилого возраста, пациентов с ослабленным иммунитетом, она является основной причиной смерти детей в возрасте до пяти лет во всем мире и основной инфекционной причиной смерти пожилых людей [26]. *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* – основные возбудители внебольничной пневмонии, *Staphylococcus aureus* – внутрибольничной. Интересно, что состав носоглоточного микробиома у больных пневмонией и здоровых людей схож, однако у пациентов с пневмонией преобладают *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, в то время как у здоровых лиц микробиом более разнообразен [27].

Полость рта – ближайший резервуар респираторных патогенов, и плохая гигиена полости рта связана с повышенным риском развития пневмонии у пожилых людей [4, 28]. Уход за полостью рта снижает количество бактерий в полости рта и предотвращает риск развития пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, у пациентов в критическом состоянии, что указывает на роль микробиома полости рта в развитии пневмонии [4]. У пациентов в отделении интенсивной терапии обнаруживается более высокий уровень зубного налёта с большим количеством потенциальных респираторных патогенов по сравнению со здоровыми людьми (такой зубной налет увеличивает риск развития пневмонии в 9,6 раза!) [29]. Метаанализ, проведенный Jeronimo L. S. и соавт., выявил связь между периодонтитом и внутрибольничной пневмонией [30]. В легочном аспирате пациентов обнаруживаются пародонтальные патогены, включая *P. gingivalis*,

F. nucleatum, *Prevotella oralis*, *Campylobacter gracilis*, *Fusobacterium necrophorum* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Плохая гигиена полости рта способствует росту анаэробных бактерий, а клинические исследования подтверждают, что регулярный уход за зубами снижает микробную нагрузку и риск респираторных инфекций. В частности, у пациентов с недостаточной гигиеной в легких выявляются облигатные и факультативные анаэробы, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides gracilis*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* и *Actinomyces* [4].

Исследования микробиома у ВИЧ-инфицированных пациентов в Уганде и США выявили значительные изменения в составе оральной и легочной микрофлоры на фоне антимикробной терапии при острой пневмонии, проявляющиеся снижением видового разнообразия и дисбиозом. Анализ 16S рРНК позволил разделить образцы из НДП таких пациентов на несколько групп: один с доминированием *Pseudomonadaceae*, другой – с преобладанием *Streptococcaceae* или *Prevotellaceae*. Микробиом, богатый *Pseudomonas*, может подавлять вирулентность потенциальных патогенов и способствовать восстановлению микробиома лёгких до здорового состояния, тогда как преобладание *Streptococcaceae* или *Prevotellaceae*, напротив, создает условия для персистенции патогенных микроорганизмов за счет усиления их вирулентности или изменения питательного статуса альвеолярной среды [25].

Особую опасность представляет аспирационная пневмония – госпитальная форма заболевания с высокой летальностью, особенно среди пожилых людей. Ее развитие связано с нарушением клиренса дыхательных путей у лиц с неврологическими патологиями (деменция, инсульт), что приводит к попаданию желудочного и ротоглоточного содержимого в легкие. Для снижения риска аспирационной пневмонии также необходимо следить за гигиеной полости рта, причем интересно, что сама пневмония может ухудшать состояние оральной микрофлоры. У пожилых пациентов ношение зубных протезов во время сна вызывает колонизацию микробиома полости рта и повышает риск аспирации этих колонизированных микробиомов в легкие, что удваивает риск развития пневмонии [31]. Профессиональный уход за полостью рта, осуществляемый стоматологами-гигиенистами, был признан эффективным при лечении респираторных инфекций у пожилых людей. Таким образом, мы видим, что роль микробиома полости рта в развитии аспирационной пневмонии высока. Для диагностики и лечения пневмонии, вызванной дисбалансом микробиома полости рта, у уязвимых групп пациентов, таких как младенцы, дети, пожилые люди и пациенты с ослабленным иммунитетом, необходимо определить профиль микрофлоры полости рта [4].

Взаимодействие между легочным микробиомом и пневмонией представляет собой сложный двунаправленный процесс. Экспериментальные данные на животных моделях показывают, что стерильное повреждение легких провоцирует бактериальный дисбаланс, при этом трансплантация измененной микрофлоры из поврежденных легких здоровым особям вызывает более выраженное воспаление. У пациентов с ХОБЛ и муковисцидозом снижение α -разнообразия микробиоты коррелирует с неблагоприятным прогнозом, формируя порочный круг: воспаление изменяет микробный состав, который, в свою очередь, поддерживает

патологический процесс. Особую роль играет миграция желудочной микрофлоры при применении ингибиторов протонной помпы, повышающая риск пневмонии за счет снижения клиренса желудочного микробиома и усиления миграции бактерий в легкие [26].

Очевидно, что микробиом тесно связан с прогнозом для пациентов в критическом состоянии. Возникновение и прогрессирование пневмонии также влияет на состав микробиома и гомеостаз. Независимо от причины повреждения лёгких может запуститься воспалительный каскад, приводящий к повышению концентрации катехоламинов в альвеолах. Это способствует росту и вирулентности отдельных представителей бактериального сообщества, в результате чего альвеолярное воспаление сохраняется в течение длительного времени. Таким образом, регулируя цитокины и метаболиты, микробиом лёгких способствует воспалению, которое приводит к прогрессированию пневмонии. Этот механизм регуляции сложен и двунаправлен, он затрагивает множество заболеваний и влияет на состав микробиома лёгких. Взаимодействие между микробиомом лёгких и пневмонией требует тщательного изучения, чтобы контролировать прогрессирование воспаления и улучшить прогноз для пациентов с пневмонией.

Исследования выявили особый тип микробиома легких, характеризующийся преобладанием *Prevotella* и *Veillonella*, который ассоциируется с повышенным содержанием нейтрофилов и лимфоцитов в НДП, что свидетельствует о наличии субклинического воспаления [32]. Последующие работы продемонстрировали, что колонизация легких оральными комменсалами, такими как *Prevotella melaninogenica* и *Veillonella parvula*, обеспечивает защиту от вторичного инфицирования *S. pneumoniae* у мышей на протяжении двух недель [32]. Элиминация *S. pneumoniae* сопровождалась активацией провоспалительных сигнальных путей с последующим Th17-ответом, преимущественно обусловленным действием *V. parvula*. Дальнейшие исследования показали, что усиленное очищение от *S. pneumoniae* в течение 24 часов после заражения связано с повышенной активностью нейтрофилов, требующей участия рецептора TLR2 и цитокина TNF α , тогда как противовоспалительный IL-10 модулировал этот процесс. Важно отметить, что аналогичные иммунные пути (TLR-сигнализация и продукция IL-10) были выявлены в легких людей с преобладанием *Prevotella* и *Veillonella*, причем уровни TNF α и IL-10 положительно коррелировали с содержанием *Prevotella* и улучшением легочной функции у реципиентов после трансплантации. Эти данные позволяют предположить, что субклиническое воспаление, вызванное оральными анаэробами, может играть защитную роль против пневмококковой инфекции.

Хотя заманчиво предположить, что эти комменсалы дыхательных путей защищают от заражения или проникновения патогенов, причинно-следственная связь в большинстве этих случаев не установлена. Однако накапливающиеся доказательства свидетельствуют о том, что виды *Corynebacterium* напрямую конкурируют с патогенами ВДП. *Corynebacterium accolens* вырабатывает свободные жирные кислоты, которые подавляют рост *S. pneumoniae*, а бесклеточная среда *Corynebacterium striatum* снижает адгезию *S. aureus* к эпителиальным клеткам. Эти результаты подтверждаются наблюдением, что живая, но не инактивированная

Corynebacterium pseudodiphtheriticum снижает количество RSV и *S. pneumoniae* в лёгких у крыс с коинфекцией [26]. В носовой полости и носоглотке грамположительные бактерии *Corynebacterium* и *Dolosigranulum* неизменно связаны со снижением риска колонизации пневмококками и заражения у детей и взрослых. Для *S. pneumoniae* отрицательная корреляция между колонизацией и количеством *Corynebacterium* была воспроизведена *in vitro*, поскольку отработанная среда из культур *Corynebacterium accolens* подавляла рост *S. pneumoniae* с помощью липазы LipS1. Используя мышиную модель, было обнаружено, что экспрессия LipS1 *C. accolens* способствовала улучшению защиты от инфекции *S. pneumoniae* в лёгких.

Респираторный микробиом играет ключевую роль в патогенезе, профилактике и исходе пневмонии. Исследования демонстрируют сложное двустороннее взаимодействие: с одной стороны, дисбиоз легочной и оральной микробиоты способствует развитию инфекции, с другой – отдельные комменсальные бактерии (*Prevotella*, *Veillonella*, *Corynebacterium*) могут оказывать защитное действие, подавляя патогены через конкуренцию, модуляцию иммунного ответа (TLR2, TNFα, IL-10) или продукцию антимикробных метаболитов (липаза LipS1). Особое значение имеет гигиена полости рта, снижающая риск пневмонии у уязвимых групп (пожилые люди). Перспективным направлением является изучение ранних изменений микробиома для прогнозирования течения болезни и разработки персонализированных подходов, включая коррекцию микробиома для профилактики и терапии респираторных инфекций.

РОЛЬ КОММЕНСАЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ В ПОДДЕРЖАНИИ ЗДОРОВОЙ МИКРОБИОТЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Комменсальные бактерии дыхательных путей, включая *D. pigrum*, *Corynebacterium* spp., *S. epidermis*, *S. mitis/oralis* и *H. Haemolyticus*, играют ключевую роль в защите от респираторных инфекций. Многочисленные исследования демонстрируют их способность подавлять патогены (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. Influenzae*) через прямые (антимикробные метаболиты, конкуренция за ресурсы) и косвенные (иммуномодуляция) механизмы. Например, *Corynebacterium accolens* продуцирует жирные кислоты, ингибирующие пневмококки, а *C. pseudodiphtheriticum* усиливает противовирусный ответ (IFN-γ, IL-10), снижая тяжесть RSV-инфекции. *D. Pigrum* и *Corynebacterium* spp. ассоциируются со снижением частоты отитов, риносинуситов и колонизации *S. aureus*, что подтверждено клиническими и лабораторными данными [1].

***Dolosigranulum pigrum* и *Corynebacterium* spp.**

Ряд исследований свидетельствует о защитной роли бактерий родов *Dolosigranulum* и *Corynebacterium* в респираторном тракте, демонстрируя их способность снижать колонизацию патогенов и частоту респираторных инфекций. Эти комменсалы реализуют свои защитные функции через два основных механизма: прямое подавление патогенов посредством выработки антимикробных веществ (например, свободных жирных кислот у *C. accolens*) и конкуренцию за

питательные ресурсы, а также опосредованное воздействие через модуляцию иммунного ответа хозяина [1].

Эпидемиологические данные показывают обратную корреляцию между наличием этих бактерий и различными респираторными патологиями. В частности, у детей, резистентных к острому отиту, отмечается значительное преобладание *D. Pigrum* и *Corynebacterium spp.* в носоглотке по сравнению с часто болеющими детьми. Аналогичные закономерности наблюдаются при дифтерии, где *C. pseudodiphtheriticum* и *D. Pigrum* доминируют в микробиоме устойчивых к инфекции детей. Многочисленные исследования подтверждают, что снижение численности этих комменсалов ассоциировано с повышенным риском респираторных инфекций, вирусных заболеваний, хронического риносинусита, муковисцидоза и колонизации *S. pneumoniae* и *S. Aureus*. Таким образом, существует множество наблюдений, указывающих на то, что *Corynebacterium* и/или *Dolosigranulum spp.* в респираторном микробиоме могут быть полезными [1, 2].

Экспериментальные данные раскрывают конкретные механизмы антагонистического действия: *C. accolens* подавляет рост *S. pneumoniae* и *S. aureus*, *C. pseudodiphtheriticum* ингибирует *M. Catarrhalis* и *S. aureus*. Кроме того, было показано, что *D. Pigrum* демонстрирует способность угнетать размножение *S. aureus* и *S. pneumoniae*, причем в последнем случае требуется присутствие продуктов метаболизма *Corynebacterium*. Дополнительные исследования выявили способность *Corynebacterium striatum* подавлять экспрессию генов вирулентности у *S. aureus*, что подчеркивает многофакторность защитного действия этих комменсальных микроорганизмов [1].

Помимо прямого антагонизма с патогенами, бактерии рода *Corynebacterium spp* проявляют значительное иммуномодулирующее действие. Клинические наблюдения и эксперименты на животных моделях демонстрируют их способность стимулировать продукцию IFN- γ – ключевого цитокина, активирующего противовирусную защиту Т-клеток и естественных клеток-киллеров. Это подтверждается исследованиями, где интраназальное введение *C. Pseudodiphtheriticum* усиливало резистентность к RSV-инфекции у мышей, что объясняет обратную корреляцию между обилием *Corynebacterium* в микробиоме и частотой вирусных заболеваний ВДП [1].

Схожие иммунорегуляторные свойства выявлены у *D. pigrum* и *C. pseudodiphtheriticum*: определенные штаммы этих видов при назальном введении мышам индуцировали синтез противовирусных IFN- β и IFN- γ , а также противовоспалительного IL-10. Важно отметить, что применение *D. pigrum* не только снижало маркеры лёгочного повреждения, но и повышало устойчивость к RSV. В условиях *in vitro* этот же штамм усиливал экспрессию IFN- β и IL-6 в клетках бронхиального эпителия (Calu-3), что коррелировало с подавлением репликации SARS-CoV-2 и уменьшением цитопатического эффекта. Эти данные подчеркивают значимую роль респираторных комменсалов в формировании противовирусного иммунитета и поддержании тканевого гомеостаза [1].

Streptococcus salivarius/oralis* и *Staphylococcus epidermis

S. salivarius и *S. oralis* – это комменсальные α -гемолитические стрептококки, которые обнаруживаются в носоглотке здоровых людей. Эти бактерии продуцируют бактериоцины (например, Colicin V) и создают кислую среду, что существенно (до 60 %) подавляет формирование биопленок *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, демонстрируя хорошую переносимость в интраназальных исследованиях [1].

Аналогичный защитный потенциал выявлен у отдельных штаммов *S. epidermis*, секретирующих внеклеточную сериновую протеазу (Esp). Этот фермент разрушает структурные белки биопленок *S. aureus*, повышая их уязвимость к антимикробным пептидам организма-хозяина, таким как β -дефензин-2. Клинически значимый эффект подтверждается в исследованиях с добровольцами, где инокуляция Espпродуцирующего *S. epidermidis* устраняла персистенцию *S. aureus*, что открывает перспективы для разработки новых терапевтических подходов. Дополнительно *S. epidermidis* проявляет иммуномодулирующие свойства, усиливая продукцию IFN- γ и подавляя репликацию вируса гриппа А в экспериментальных моделях, что требует дальнейшего изучения *in vivo* для оценки эффективности против сочетанных бактериально-вирусных инфекций.

Hemophilic bacillus

H. haemolyticus – это комменсальная бактерия, которая фенотипически похожа на *H. influenzae* и исторически ошибочно идентифицировалась как таковая. Исследования демонстрируют ее способность не только конкурентно снижать адгезию *H. haemolyticus* к эпителиальным клеткам, но и продуцировать гемофилин – уникальное соединение, блокирующее доступ патогена к жизненно важным молекулам гема. Этот двойной механизм действия, сочетающий пространственную конкуренцию и биохимическое ингибирование, делает *H. influenzae* перспективным кандидатом для пробиотической терапии респираторных инфекций [1].

Комменсальные бактерии дыхательных путей играют ключевую роль в поддержании здоровья респираторной системы. Они защищают от патогенов за счет выработки антимикробных веществ, конкуренции за ресурсы и модуляции иммунного ответа. Эти микроорганизмы поддерживают баланс микробиома, предотвращая избыточный рост вредных бактерий. Особую ценность представляют аутохтонные штаммы комменсальных бактерий, которые демонстрируют наиболее выраженные защитные свойства, что открывает новые перспективы для их использования в пробиотической профилактике респираторных инфекций, микробиом-таргетированной терапии, снижении антибиотикорезистентности и комплексной коррекции дисбиотических нарушений. Таким образом, комменсальная микробиота дыхательных путей представляет собой сложную и высокоэффективную биологическую систему защиты, которая интегрирует антимикробные, иммунорегуляторные и экологические функции. Поддержание ее естественного баланса должно стать приоритетным направлением в современных стратегиях профилактики и лечения заболеваний дыхательной системы, предлагая

альтернативу традиционным антимикробным подходам и способствуя сохранению здоровья респираторного тракта на долгосрочной основе [1].

ЗНАЧИМОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО МИКРОБИОМА

Анализ состава и функций респираторного микробиома открывает новые возможности для прогнозирования риска развития бактериальных, вирусных и грибковых заболеваний дыхательных путей, что крайне важно для их своевременной профилактики и лечения. Хотя исследования в этой области продолжаются, уже получены убедительные данные о клинической значимости таких исследований. В частности, изучение носоглоточного микробиома позволяет разрабатывать эффективные стратегии противодействия пневмонии и инфекциям верхних дыхательных путей [33]. Отдельного внимания заслуживает роль микробиома в механизмах передачи иммунной защиты через грудное молоко, что создает перспективы для разработки инновационных подходов к профилактике респираторных патологий [34]. Эти направления исследований имеют фундаментальное значение для совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний дыхательной системы.

Анализ респираторного микробиома открывает новые перспективы для клинической практики. Во-первых, микробные профили могут служить биомаркерами для диагностики и персонализированного лечения. Например, специфические изменения в ротоглоточном микробиоме коррелируют с развитием атопических заболеваний и риском обострений, что позволяет создавать неинвазивные диагностические инструменты для детей с хрипами и астмой [29].

Современный подход к диагностике респираторных заболеваний предполагает переход от выявления отдельных патогенов к комплексному анализу всего микробиома пациента с помощью методов полногеномного секвенирования. Это открывает новые возможности для более точного и рационального лечения. В последние годы появились «синдромные диагностические панели», позволяющие оперативно выявлять широкий спектр микроорганизмов непосредственно из клинических образцов. Перспективные исследования показывают, что полногеномное секвенирование, выявляющее экспоненциальный рост ключевых патогенов, обладает более высокой чувствительностью по сравнению с традиционными культуральными методами. Комбинация этих технологий в будущем может существенно улучшить процесс принятия клинических решений. Создание персонализированных микробных профилей позволит: дифференцировать здоровое состояние от патологического, выявлять устойчивость к терапии и диагностировать специфические формы дисбактериоза. Развитие методов полногеномного секвенирования и клинического прогнозирования открывает новые горизонты для персонализированной медицины респираторных заболеваний [3].

Во-вторых, микробные сигнатуры становятся мишенями для терапии. Макролиды (азитромицин, эритромицин) демонстрируют эффективность в снижении частоты обострений при астме, ХОБЛ и бронхоэктатической болезни. Их действие объясняется не только иммуномодулирующими свойствами, но и влиянием на микробиом: эффективность лечения зависит от доминирующих

таксонов у конкретного пациента. Например, азитромицин особенно полезен для детей с высоким бактериальным разнообразием и специфическими носоглоточными бактериями. Ключевым открытием стало обнаружение, что макролиды опосредуют противовоспалительный эффект через микробные метаболиты (гликолевая кислота, индол-3-ацетат), которые подавляют провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-12, IL-13, CXCL-1). Эти данные подчеркивают потенциал микробиом-ориентированной терапии и важность идентификации биомаркеров для отбора пациентов, которым целесообразно назначение антимикробных препаратов. Таким образом, изучение респираторного микробиома открывает путь к персонализированному лечению респираторных заболеваний.

В-третьих, перспективным направлением является целенаправленная коррекция микробного дисбаланса с использованием либо бактериальных компонентов, либо живых симбионтов. Иммуномодулирующий подход включает применение бактериальных лизатов (MV130 и OM85), содержащих инактивированные патогены (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*). Доказана их эффективность в профилактике вирусных инфекций и аллергической астмы в экспериментальных моделях, а клинические исследования подтвердили снижение частоты респираторных инфекций и астматических проявлений у детей [3].

Комменсальные бактерии могут способствовать насыщению метаболической ниши, предотвращая вторжение и приживание потенциальных патогенов за счет активации иммунных реакций организма. Раннее воздействие комменсальных микробов может привести к долгосрочной иммуномодуляции, предотвращая аутоиммунные заболевания и повышая устойчивость к аллергенам [29]. Так, используется применение живых пробиотических штаммов (*Lactobacillus*, *D. pigrum*, *Corynebacterium*), которые конкурентно подавляют патогены и модулируют иммунный ответ. Доклинические исследования демонстрируют их противовоспалительное действие и защиту от коинфекций (PCV+S.*pneumoniae*), а первые клинические испытания подтверждают иммуностимулирующий и противовирусный эффект местных форм с лактобактериями.

Совершенствование микробиологических методов открывает возможности для классификации пациентов по степени тяжести заболеваний и специфическим микробным профилям, позволяющим прогнозировать клинические исходы. Яркими примерами такого подхода уже сейчас являются: шкала «Feverpain», оценивающая вероятность стрептококковой инфекции ротоглотки на основе симптоматики, и прогностическая модель, определяющая риск госпитализации в педиатрическое отделение интенсивной терапии на основе клинических характеристик и выявленных патогенов [3]. Эти инструменты демонстрируют потенциал микробиом-ориентированного подхода в клинической практике.

Современные исследования микробиома дыхательных путей, охватывающие бактериальные, архейные и грибковые компоненты, открывают новые возможности для понимания механизмов развития респираторных заболеваний, однако для полной реализации их клинического потенциала требуются дополнительные исследования. Особого внимания заслуживают три ключевых направления: изучение сложных взаимодействий между бактериями и археями, включая их

метаболические связи и синтрофные отношения; исследование роли микробиома в развитии астмы и atopических заболеваний, особенно в детском возрасте; а также анализ значения назальной микробиоты как важного индикатора состояния нижних дыхательных путей. Пандемия COVID-19 особенно ярко подчеркнула необходимость изучения этнических и социально-экономических аспектов микробиома, поскольку назальная микробиота играет ключевую роль в модуляции иммунного ответа и может объяснять различия в восприимчивости к инфекционным заболеваниям. Кроме того, эпигенетические изменения, вызванные влиянием микробиоты, представляют собой перспективное направление для разработки новых терапевтических подходов, а взаимодействие экологических факторов (таких, как загрязнение воздуха) с микробными сообществами может значительно увеличивать риски развития заболеваний у уязвимых групп населения. В этом контексте особенно перспективными представляются разработка персонализированных диагностических панелей на основе индивидуальных микробных профилей, создание стратегий коррекции дисбиотических нарушений (включая применение пробиотиков и бактериальных лизатов), а также совершенствование методов стратификации пациентов по микробиомным маркерам риска. Таким образом, комплексное изучение респираторного микробиома, учитывающее все его компоненты (бактерии, археи и грибы) в сочетании с анализом социально-экологического контекста, позволит разработать инновационные подходы к профилактике и лечению заболеваний дыхательной системы, что особенно важно для педиатрической практики и уязвимых групп населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ современных данных убедительно демонстрирует ключевую роль респираторного микробиома в патогенезе вирусных заболеваний дыхательных путей. Установлено, что сбалансированный микробиом выполняет защитную функцию, препятствуя вирусной инвазии через несколько механизмов: конкуренцию за рецепторы, стимуляцию местного иммунитета, продукцию антимикробных веществ и поддержание целостности эпителиального барьера. Особое значение имеют комменсальные штаммы *Corynebacterium*, *Dolosigranulum* и *Staphylococcus epidermidis*, проявляющие выраженную антагонистическую активность в отношении респираторных патогенов.

В то же время, дисбиотические изменения микробного сообщества создают предпосылки для более тяжелого течения вирусных инфекций и развития осложнений. Это особенно ярко проявляется при хронических заболеваниях дыхательной системы – астме и пневмонии, где нарушения микробиоты ассоциированы с повышенной частотой обострений и снижением эффективности стандартной терапии. Полученные данные открывают новые перспективы для разработки инновационных подходов к профилактике и лечению респираторных заболеваний, основанных на коррекции микробного дисбаланса.

Перспективными направлениями дальнейших исследований представляются:

1. углубленное изучение молекулярных механизмов взаимодействия между комменсальным микробиомом и респираторными вирусами;
2. разработка методов персонализированной коррекции микробиома с учетом индивидуальных особенностей пациента;
3. создание новых пробиотических препаратов на основе аутохтонных штаммов респираторных комменсалов;
4. изучение возможностей комбинированной терапии, сочетающей традиционные противовирусные препараты с модуляцией микробиома.

Реализация этих направлений позволит существенно улучшить стратегии профилактики и лечения респираторных вирусных инфекций, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями легких. Дальнейшее изучение сложных взаимоотношений в системе «микробиом–вирус–организм» открывает новые горизонты для персонализированной медицины и создания инновационных терапевтических подходов.

Список литературы

1. Nesbitt H. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review / H. Nesbitt, C. Burke, M. Haghi // *Front Microbiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 713703.
2. Crestez A. M. Oral Cavity Microbiome Impact on Respiratory Infections Among Children / A. M. Crestez, A. Nechita, M. P. Daineanu [et al.] // *Pediatric Health Med Ther.* – 2024. – Vol. 15. – P. 311–323.
3. Flynn M. The microbiome of the nasopharynx / M. Flynn, J. Dooley // *J Med Microbiol.* – 2021. – Vol. 70, No 6. – P. 001368.
4. Pathak J. L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases / J. L. Pathak, Y. Yan, Q. Zhang [et al.] // *Respir Med.* – 2021. – Vol. 185. – P. 106475.
5. Perdijk O. The microbiome: an integral player in immune homeostasis and inflammation in the respiratory tract / O. Perdijk, R. Azzoni, B. J. Marsland // *Physiol Rev.* – 2024. – Vol. 104, No 2. – P. 835–879.
6. Losol P. The Role of Upper Airway Microbiome in the Development of Adult Asthma / P. Losol, J. P. Choi, S. H. Kim [et al.] // *Immune Netw.* – 2021. – Vol. 21, No 3. – P. e19.
7. Valverde-Molina J. Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma / J. Valverde-Molina, L. García-Marcos // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, No 3. – P. 486.
8. Zhao L. The Human Respiratory Microbiome: Current Understandings and Future Directions / L. Zhao, J. L. Luo, M. K. Ali [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2023. – Vol. 68, No 3. – P. 245–255.
9. van Beveren G. J. The respiratory microbiome in childhood asthma / G. J. van Beveren, H. Said, M. A. van Houten [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2023. – Vol. 152, No 6. – P. 1352–1367.
10. Losol P. Association of upper airway bacterial microbiota and asthma: systematic review / P. Losol, H. S. Park, W. J. Song [et al.] // *Asia Pac Allergy.* – 2022. – Vol. 12, No 3. – P. e32.
11. Guo M. Y. The Role of Respiratory Flora in the Pathogenesis of Chronic Respiratory Diseases / M. Y. Guo, H. K. Chen, H. Z. Ying [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 6431862.
12. Shah R. The airway microbiome and pediatric asthma / R. Shah, S. Bunyavanich // *Curr Opin Pediatr.* – 2021. – Vol. 33, No 6. – P. 639–647.
13. Hilty M. Disordered microbial communities in asthmatic airways / M. Hilty, C. Burke, H. Pedro [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, No 1. – P. e8578.
14. Peace O. Respiratory and Neurological Disease across Different Ethnic Groups Is Influenced by the Microbiome / O. Peace, K. Rachakonda, M. Kress [et al.] // *Microorganisms.* – 2021. – Vol. 9, No 9. – P. 1965.

15. Baehren C. The Relevance of the Bacterial Microbiome, Archaeome and Mycobiome in Pediatric Asthma and Respiratory Disorders / C. Baehren, E. Buedding, A. Bellm [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, No 8. – P. 1287.
16. Depner M. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma / M. Depner, M. J. Ege, M. J. Cox // *J Allergy Clin Immunol*. – 2017. – Vol. 139. – P. 826–834.e13.
17. Dzidic M. Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development / M. Dzidic, T. R. Abrahamsson, A. Artacho // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – P. 2000–2011.
18. Hilty M. Disordered microbial communities in asthmatic airways / M. Hilty, C. Burke, H. Pedro // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5. – P. e8578.
19. Chun Y. Integrative study of the upper and lower airway microbiome and transcriptome in asthma / Y. Chun, A. Do, G. Grishina // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5. – P. e133707.
20. Garaci E. Bacteria and fungi of the lung: allies or enemies? / E. Garaci, M. Pariano, E. Nunzi [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1497173.
21. Thorsen J. Asthma and wheeze severity and the oropharyngeal microbiota in children and adolescents / J. Thorsen, J. Stokholm, M. A. Rasmussen // *Ann Am Thorac Soc*. – 2022. – Vol. 19. – P. 2031–2043.
22. Nesbitt H. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review / H. Nesbitt, C. Burke, M. Haghi // *Front Microbiol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 713703.
23. Lopes M. P. Prevotella intermedia and periodontitis are associated with severe asthma / M. P. Lopes, A. A. Cruz, M. T. Xavier // *J Periodontol*. – 2019. – Vol. 91. – P. 46–54.
24. Shah P. D. Association between asthma and severe tooth loss in the adult population of the United States / P. D. Shah, V. M. Badner // *J Asthma*. – 2020. – P. 1–12.
25. Li R. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases / R. Li, J. Li, X. Zhou // *Signal Transduct Target Ther*. – 2024. – Vol. 9, No 1. – P. 19.
26. Clark S. E. Commensal bacteria in the upper respiratory tract regulate susceptibility to infection / S. E. Clark // *Curr Opin Immunol*. – 2020. – Vol. 66. – P. 42–49.
27. Korkmaz H. Effect of Antibiotic Exposure on Upper Respiratory Tract Bacterial Flora / H. Korkmaz, Y. Çetinkol, M. Korkmaz [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2022. – Vol. 28. – P. e934931.
28. Paju S. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections / S. Paju, F. A. Scannapieco // *Oral Dis*. – 2007. – Vol. 13. – P. 508–512.
29. Scannapieco F. A. A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients / F. A. Scannapieco, J. Yu, K. Raghavendran // *Crit Care*. – 2009. – Vol. 13. – P. R117.
30. Jeronimo L. S. Association between periodontitis and nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies / L. S. Jeronimo, L. G. Abreu, F. A. Cunha // *Oral Health Prev Dent*. – 2020. – Vol. 18. – P. 11–17.
31. Iinuma T. Denture wearing during sleep doubles the risk of pneumonia in the very elderly / T. Iinuma, Y. Arai, Y. Abe // *J Dent Res*. – 2015. – Vol. 94. – P. 28s–36s.
32. Drigot Z. G. Insights into the role of the respiratory tract microbiome in defense against bacterial pneumonia / Z. G. Drigot, S. E. Clark // *Curr Opin Microbiol*. – 2024. – Vol. 77. – P. 102428.
33. Flynn M. The microbiome of the nasopharynx / M. Flynn, J. Dooley // *J Med Microbiol*. – 2021. – Vol. 70, No 6. – P. 001368.
34. Verhasselt V. Antibodies in breast milk: Pro-bodies designed for healthy newborn development / V. Verhasselt, J. Tellier, R. Carsetti [et al.] // *Immunol Rev*. – 2024. – Vol. 328, No 1. – P. 192–204.

THE ROLE OF RESPIRATORY MICROBIOME IN THE PATHOGENESIS OF VIRAL RESPIRATORY DISEASES

*Volkova K. E.¹, Sorokin O. V.², Nefedova Zh. V.³, Panasenko L. M.³,
Subotyalov M. A.^{1,4}*

¹*Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia*

²*LLC "Vedagenetics", Novosibirsk, Russia*

³*Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia*

⁴*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

E-mail: subotyalov@yandex.ru

This article presents a comprehensive systematic review dedicated to the critically important role of the respiratory tract microbiome in maintaining respiratory health and the development of pathological conditions. The central thesis of the work is that the respiratory microbiome is not a passive community but an active participant in immune defense, and its imbalance (dysbiosis) is a key factor in the pathogenesis of a wide spectrum of diseases.

The article analyzes the complex mechanisms of interaction between commensal microorganisms and respiratory viruses. It emphasizes that a healthy microbiome serves as a powerful protective barrier through direct and indirect mechanisms: competition with pathogens for resources and receptors; activation of Toll-like receptors (TLRs) and other pattern recognition receptors; enhanced production of interferons (IFN- β , IFN- γ); synthesis of bacteriocins and fatty acids; and maintenance of epithelial barrier integrity. In contrast, dysbiosis dominated by opportunistic species not only loses these protective functions but also exacerbates the course of infections.

Special attention is paid to changes in the microbiome in chronic diseases. In bronchial asthma, specific microbial signatures have been identified, characterized by a predominance of Proteobacteria (*Haemophilus*, *Moraxella*) and a reduction in protective commensals (*Corynebacterium*, *Dolosigranulum*, *Lactobacillus*), which directly correlates with the severity of the condition and the frequency of exacerbations. In pneumonia, the fundamental role of the oral microbiome as a reservoir for pathogens is underscored, while the paradoxical protective role of some oral commensals (*Prevotella*, *Veillonella*) in modulating the immune response is highlighted.

The concluding part formulates promising directions for translational medicine: microbiome-targeted therapy using bacterial lysates and probiotics; the development of personalized diagnostic panels based on individual microbial profiles; and the implementation of whole-genome sequencing methods for a comprehensive assessment of the microbial community.

The conducted analysis convincingly proves that the respiratory microbiome is an integral component of the immune system of the respiratory tract, and its targeted modulation opens revolutionary prospects for developing new strategies for the prevention, diagnosis, and treatment of respiratory diseases in the context of global rising antibiotic resistance.

Keywords: respiratory microbiome, viral infections, dysbiosis, immunomodulation, commensal bacteria, asthma, pneumonia, microbiome-targeted therapy.

References

1. Nesbitt H., Burke C., Haghi M. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review, *Front Microbiol*, **12**, 713703 (2021).
2. Crestez A. M., Nechita A., Daineanu M. P., Busila C., Tatu A. L., Ionescu M. A., Martinez J. D., Debita M. Oral Cavity Microbiome Impact on Respiratory Infections Among Children, *Pediatric Health Med Ther*, **15**, 311 (2024).
3. Flynn M., Dooley J. The microbiome of the nasopharynx, *J Med Microbiol*, **70**, 001368 (2021).
4. Pathak J. L., Yan Y., Zhang Q., Wang L., Ge L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases, *Respir Med*, **185**, 106475 (2021).
5. Perdijk O., Azzoni R., Marsland B. J. The microbiome: an integral player in immune homeostasis and inflammation in the respiratory tract, *Physiol Rev*, **104**, 835 (2024).
6. Losol P., Choi J. P., Kim S. H., Chang Y. S. The Role of Upper Airway Microbiome in the Development of Adult Asthma, *Immune Netw*, **21**, e19 (2021).
7. Valverde-Molina J., García-Marcos L. Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma, *Nutrients*, **15**, 486 (2023).
8. Zhao L., Luo J. L., Ali M. K., Spiekerkoetter E., Nicolls M. R. The Human Respiratory Microbiome: Current Understandings and Future Directions, *Am J Respir Cell Mol Biol*, **68**, 245 (2023).
9. van Beveren G. J., Said H., van Houten M. A., Bogaert D. The respiratory microbiome in childhood asthma, *J Allergy Clin Immunol*, **152**, 1352 (2023).
10. Losol P., Park H. S., Song W. J., Hwang Y. K., Kim S. H., Holloway J. W., Chang Y. S. Association of upper airway bacterial microbiota and asthma: systematic review, *Asia Pac Allergy*, **12**, e32 (2022).
11. Guo M. Y., Chen H. K., Ying H. Z., Qiu F. S., Wu J. Q. The Role of Respiratory Flora in the Pathogenesis of Chronic Respiratory Diseases, *Biomed Res Int*, **2021**, 6431862 (2021).
12. Shah R., Bunyavanich S. The airway microbiome and pediatric asthma, *Curr Opin Pediatr*, **33**, 639 (2021).
13. Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A., Bossley C., Davies J., Ervine A., Poulter L., Pachter L., Moffatt M. F., Cookson W. O. Disordered microbial communities in asthmatic airways, *PLoS One*, **5**, e8578 (2010).
14. Peace O., Rachakonda K., Kress M., Villalta F., Rachakonda G. Respiratory and Neurological Disease across Different Ethnic Groups Is Influenced by the Microbiome, *Microorganisms*, **9**, 1965 (2021).
15. Baehren C., Buedding E., Bellm A., Schult F., Pembaur A., Wirth S., Ehrhardt A., Paulsen F., Postberg J., Aydin M. The Relevance of the Bacterial Microbiome, Archaeome and Mycobiome in Pediatric Asthma and Respiratory Disorders, *Cells*, **11**, 1287 (2022).
16. Depner M., Ege M. J., Cox M. J. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma, *J Allergy Clin Immunol*, **139**, 826 (2017).
17. Dzidic M., Abrahamsson T. R., Artacho A. Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development, *Allergy*, **73**, 2000 (2018).
18. Hilty M., Burke C., Pedro H. Disordered microbial communities in asthmatic airways, *PLoS One*, **5**, e8578 (2010).
19. Chun Y., Do A., Grishina G. Integrative study of the upper and lower airway microbiome and transcriptome in asthma, *JCI Insight*, **5**, e133707 (2020).
20. Garaci E., Pariano M., Nunzi E., Costantini C., Bellet M. M., Antognelli C., Russo M. A., Romani L. Bacteria and fungi of the lung: allies or enemies?, *Front Pharmacol*, **15**, 1497173 (2024).
21. Thorsen J., Stokholm J., Rasmussen M. A. Asthma and wheeze severity and the oropharyngeal microbiota in children and adolescents, *Ann Am Thorac Soc*, **19**, 2031 (2022).
22. Nesbitt H., Burke C., Haghi M. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review, *Front Microbiol*, **12**, 713703 (2021).

23. Lopes M. P., Cruz A. A., Xavier M. T. *Prevotella intermedia* and periodontitis are associated with severe asthma, *J Periodontol*, **91**, 46 (2019).
24. Shah P. D., Badner V. M. Association between asthma and severe tooth loss in the adult population of the United States, *J Asthma*, 1 (2020).
25. Li R., Li J., Zhou X. Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases, *Signal Transduct Target Ther*, **9**, 19 (2024).
26. Clark S. E. Commensal bacteria in the upper respiratory tract regulate susceptibility to infection, *Curr Opin Immunol*, **66**, 42 (2020).
27. Korkmaz H., Çetinkol Y., Korkmaz M., Çalgın M. K., Kaşko Arıcı Y. Effect of Antibiotic Exposure on Upper Respiratory Tract Bacterial Flora, *Med Sci Monit*, **28**, e934931 (2022).
28. Paju S., Scannapieco F. A. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections, *Oral Dis*, **13**, 508 (2007).
29. Scannapieco F. A., Yu J., Raghavendran K. A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients, *Crit Care*, **13**, R117 (2009).
30. Jeronimo L. S., Abreu L. G., Cunha F. A. Association between periodontitis and nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies, *Oral Health Prev Dent*, **18**, 11 (2020).
31. Iinuma T., Arai Y., Abe Y. Denture wearing during sleep doubles the risk of pneumonia in the very elderly, *J Dent Res*, **94**, 28S (2015).
32. Drigot Z. G., Clark S. E. Insights into the role of the respiratory tract microbiome in defense against bacterial pneumonia, *Curr Opin Microbiol*, **77**, 102428 (2024).
33. Flynn M., Dooley J. The microbiome of the nasopharynx, *J Med Microbiol*, **70**, 001368 (2021).
34. Verhasselt V., Tellier J., Carsetti R., Tepekule B. Antibodies in breast milk: Pro-bodies designed for healthy newborn development, *Immunol Rev*, **328**, 192 (2024).