

Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского
Биология. Химия. Том 12 (78). 2026. № 1. С. 3–23.

УДК 612.215

DOI 10.5281/ZENODO.19644275

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ, ВЛИЯЮЩИХ НА МИКРОБИОМ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

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

В статье представлен всесторонний анализ ключевых факторов, определяющих формирование и функционирование микробиома дыхательных путей. На основе систематизации современных научных данных выделены и детально рассмотрены 14 основных групп факторов воздействия, включая перинатальные, социально-экономические, экологические, медицинские и индивидуальные аспекты. Помимо этого, анализируются механизмы влияния антибиотикотерапии, демонстрирующие парадоксальный эффект – несмотря на временное снижение разнообразия, в долгосрочной перспективе может наблюдаться рост резистентных штаммов/патогенов. Статья также содержит данные о региональных особенностях микробиома, связанных с этнической принадлежностью/условиями окружающей среды. Особый акцент сделан на практическом значении полученных данных для разработки персонализированных подходов к профилактике и терапии респираторных заболеваний.

Ключевые слова: респираторный микробиом, факторы влияния, дисбиоз, антибиотикотерапия, грудное вскармливание, экологические факторы, этнические особенности, иммунная модуляция.

ВВЕДЕНИЕ

Респираторный микробиом представляет собой сложную и динамичную экосистему, играющую ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза и защите дыхательных путей от патогенов. В последние годы накоплены

убедительные данные о том, что его формирование и стабильность зависят от множества факторов, начиная с самых ранних этапов жизни человека. К ним относятся перинатальные условия (способ родоразрешения, гестационный возраст, тип вскармливания), социально-демографические характеристики (возраст, этническая принадлежность, условия проживания), экологические воздействия (загрязнение воздуха, курение) и медицинские вмешательства (применение антибиотиков, ингаляционных кортикостероидов) [1, 2].

Особый интерес представляет критический период раннего постнатального развития, когда закладываются основы микробного сообщества дыхательных путей. Так, естественные роды способствуют колонизации респираторного тракта вагинальными и кожными комменсалами матери (*Corynebacterium*, *Dolosigranulum*), в то время как кесарево сечение ассоциировано с повышенным риском заселения условно-патогенными микроорганизмами больничной среды [1, 3]. Грудное вскармливание, обогащая микробиом ребенка защитными бактериями и иммуноглобулинами, формирует дополнительный уровень защиты против респираторных инфекций [3, 4]. В то же время недоношенность, искусственное вскармливание и снижение пассивного иммунитета могут приводить к дисбиотическим изменениям, повышающим восприимчивость к заболеваниям [1, 5].

В более поздние возрастные периоды значимое влияние на состав микробиома оказывают факторы окружающей среды. Загрязнение атмосферного воздуха и табачный дым не только изменяют баланс микробного сообщества в пользу патогенов, но и потенцируют воспалительные реакции дыхательных путей [6, 7]. Социально-экономические условия, включая уровень дохода и доступ к медицинской помощи, также коррелируют с особенностями микробиома и частотой респираторной патологии [7, 8]. Отдельного внимания заслуживает влияние лекарственной терапии: антибиотики широкого спектра действия и ингаляционные кортикостероиды, оставаясь основой лечения многих заболеваний, могут вызывать долгосрочные изменения микробного сообщества с непредсказуемыми клиническими последствиями [9–11].

Несмотря на значительный прогресс в изучении респираторного микробиома, многие аспекты его формирования и регуляции остаются недостаточно исследованными. В частности, требуют уточнения механизмы взаимодействия между микробиомом и иммунной системой в разные возрастные периоды, долгосрочные эффекты перинатальных воздействий, а также возможности целенаправленной коррекции микробного сообщества. Данный обзор систематизирует современные представления о ключевых факторах, влияющих на респираторный микробиом, и обсуждает их значение для клинической практики.

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», «грудное вскармливание», «факторы влияния».

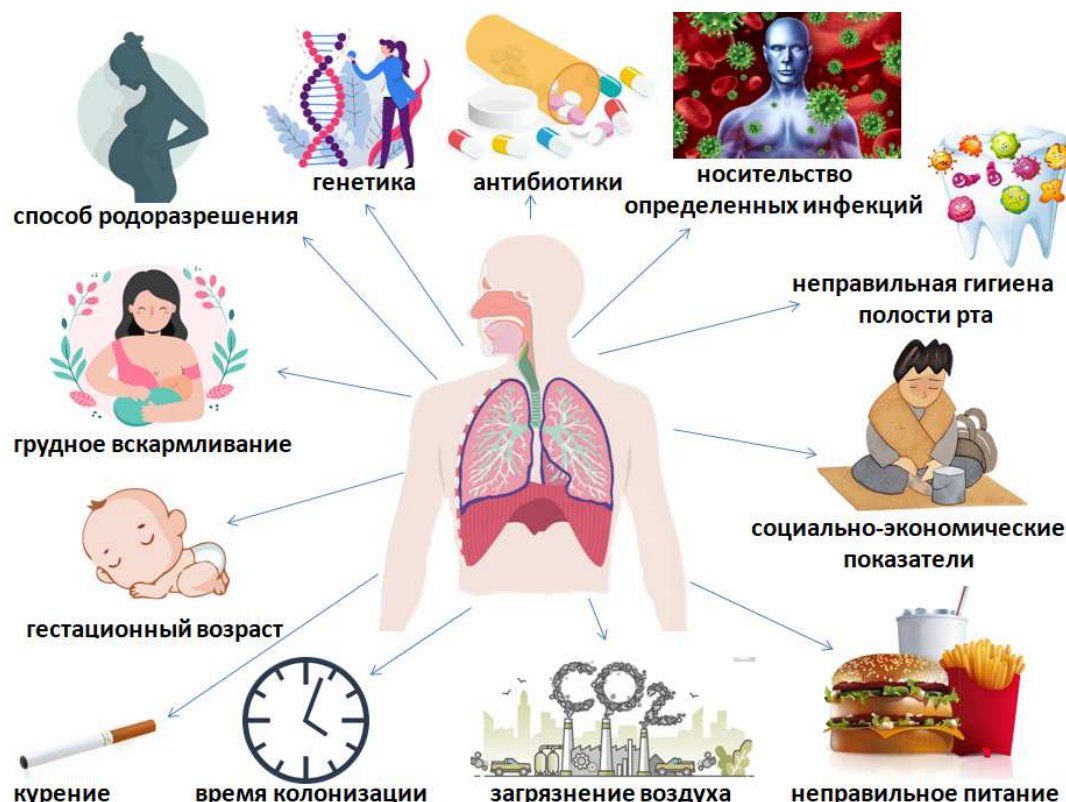


Рис. 1. Факторы, влияющие на респираторный микробиом (Источник: составлено автором).

СПОСОБ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Способ родоразрешения является фундаментальным влияющим фактором [4]. Плод на протяжении всей беременности подвергается воздействию микробиома матери, однако большая часть микробиома новорожденного приобретается во время родов.

У младенцев, рожденных естественным путем (происходит контакт микробиома влагалища и кожи матери с микробиомом кожи ребенка), формируется микробный профиль с преобладанием *Corynebacterium/Dolosigranulum spp*, *Cutibacterium*, которые длительное время сохраняются в респираторном микробиоме. Это также доминирующие таксоны в микробиоме кожи, который находится в непосредственной близости от передних носовых ходов, что позволяет предположить, что микробиом кожи влияет на микробиом дыхательной системы. *D. pigrum* появляется на ранних этапах развития микробиома верхних дыхательных путей человека, вероятно, из вагинального микробиома, полученного при естественных родах. Продукция молочной кислоты *D. pigrum* создает благоприятные условия для *Corynebacterium spp.*, что потенциально объясняет их

совместное появление в верхних дыхательных путях [3, 8]. Однако, ограниченное время прохождения родовых путей снижает вероятность попадания в организм микробиома из влагалища/кишечника матери, поэтому разнообразие микробиома снижается, а количество *Proteobacteria* увеличивается [4].

Кесарево сечение может привести к аномальной колонизации в раннем возрасте, когда первое заражение микробами происходит с кожи матери и из больничной среды. Здесь характерными микроорганизмами будут: *S. Aureus*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* и анаэробы (*Prevotella*, *Veillonella* и *Porphyromonas spp.*) [1, 3, 4, 12].

Различия в микробном профиле в зависимости от способа родоразрешения влияют на развитие иммунной системы, могут определять предрасположенность к заболеваниям, а также отражают важность ранней микробной колонизации. Мы понимаем, что необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов формирования микробиома, разработки подходов к коррекции микробного профиля и оценки отдаленных последствий разных способов родоразрешения. Так, способ рождения ребенка существенно влияет на формирование респираторного микробиома, что может иметь долгосрочные последствия для здоровья.

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Грудное вскармливание, в отличие от искусственного, показывает значительное влияние на микробиом в возрасте 6 недель, что проявляется в увеличении классических комменсалов *Dolosigranulum* и *Corynebacterium* [3, 13]. У младенцев, находящихся на искусственном вскармливании преобладает *S. Aureus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacteria* и *Veillonella* [4].

Грудное молоко имеет собственную микробиоту (включая *Corynebacterium spp.*), а также богато антителами (АТ) [4]. Вид АТ в молоке способствует формированию микробиома ребенка, что важно для его защиты от инфекций, аллергий (принимают участие IgA, IgG) и воспалений кишечника. sIgA (их выработку стимулируют *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* грудного молока) направлены против патогенов в среде матери и ребенка, они распознают респираторные антигены патогенов (например, *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae*).

Удивительно, что молоко матери может приспосабливаться к появлению нового вируса. Во время COVID-19 80 % грудного молока инфицированных матерей содержали IgA против SARS-CoV-2. В молоке неинфицированных матерей обнаружены аналогичные АТ. Это доказывает, что независимо от любого контакта с вирусом, женское молоко содержит широко реактивные IgA и является очень важным условием для формирования здорового респираторного микробиома ребенка [14]. Кроме того, микробы попадают в организм ребенка с кожи матери во время кормления, а также из кишечника. Они могут достигать молочных желез через дендритные клетки и макрофаги. Это известно как «гипотеза энтеро-молочного пути», и, по расчётам, каждый кубический сантиметр грудного молока

может содержать до 10^3 микроорганизмов, что представляет собой «естественный инокулят» [4].

Итак, грудное вскармливание представляет собой комплексную биологическую систему, обеспечивающую не только питание, но и критически важную микробную и иммунологическую защиту для новорожденного.

ГЕСТАЦИОННЫЙ ВОЗРАСТ

Гестационный возраст (срок беременности в неделях на момент родов, который определяет степень зрелости плода на момент рождения) служит критическим фактором колонизации верхних дыхательных путей (ВДП). Исследование Perez и его коллег, посвященное анализу микробиоты носоглотки у доношенных и недоношенных младенцев, выявило значительные различия в составе микробных сообществ [15]. У недоношенных детей наблюдалась более высокая внутригрупповая вариабельность по сравнению с доношенными, а также дисбаланс в соотношении основных бактериальных типов: повышенное содержание *Proteobacteria*, пониженное содержание *Firmicutes*. У недоношенных младенцев также были обнаружены существенные отличия в доминирующих таксонах (*Streptococcus/Moraxella/Haemophilus*), причем эти особенности сохранялись даже на фоне риновирусной инфекции. В отличие от них, доношенные дети демонстрировали анаэробный профиль микробиоты, близкий к взрослому типу (*Fusobacterium, Prevotella, Veillonella*) [1, 5]. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что недоношенность ассоциирована со стойкими изменениями в структуре носоглоточного микробиома, выходящими за рамки неонатального периода. Таким образом, гестационный возраст при рождении является значимым фактором, определяющим формирование микробного сообщества ВДП, наряду с постнатальным возрастом ребенка.

ВРЕМЯ КОЛОНИЗАЦИИ

Срок заселения респираторного тракта определенными микроорганизмами оказывает существенное влияние на развитие иммунного ответа и восприимчивость к респираторным патологиям. Исследования демонстрируют, что раннее присутствие *Moraxella spp.* вызывает воспалительную иммунную реакцию слизистой оболочки дыхательных путей и вторичную хрипоту. Аналогичным образом раннее доминирование *Streptococcus* (около 9 недель жизни) достоверно коррелирует с повышенным риском развития инфекций нижних дыхательных путей в младенческом возрасте. Эти данные подтверждают концепцию «критического окна» для микробной колонизации, когда временной фактор играет ключевую роль в формировании как локального иммунитета слизистых, так и долгосрочной респираторной устойчивости [2].

НОСИТЕЛЬСТВО ОПРЕДЕЛЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Некоторые литературные источники указывают на связь микробиома полости рта с патофизиологией системных заболеваний, включая диабет,

сердечнососудистые заболевания, неблагоприятное течение беременности, болезнь Альцгеймера, а также респираторные заболевания (пневмония, ХОБЛ, рак легких) [8, 16]. Например, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* связаны с развитием бактериальной пневмонии, бронхиолита, интеркуррентного свистящего дыхания [1].

Исследования микробиома ВДП при хроническом риносинусите выявили характерные изменения: у пациентов с данной патологией (как полипозной, так и не полипозной формами) отмечается повышенная бактериальная нагрузка при одновременном снижении видового разнообразия по сравнению со здоровыми людьми. Эти данные подчеркивают важность качественного и количественного баланса микробиоты в поддержании респираторного здоровья [10].

КУРЕНИЕ

Табачный дым является прямым источником потенциально патогенных микроорганизмов, включая в себя пятнадцать различных классов бактерий и широкий спектр патогенных организмов, в том числе *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Neisseria*, *Burkholderia*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Gemella*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Serratia* [16, 17]. У курящих здоровых взрослых людей наблюдается характерное изменение носоглоточного микробиома с преобладанием *Corynebacterium* и *Staphylococcus*. В микробиоме глотки курение положительно коррелировало с *Actinomyces*, *Actinobacillus*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Gemella*, *Psychrobacter* и *Treponema* [6]. Современные исследования с применением методов машинного обучения выявили специфические изменения микробиома курильщиков: повышенная колонизация *Haemophilus spp.*, *Campylobacter spp.* и *Abiotrophia spp.*; увеличение количества анаэробных грамположительных бактерий (*Eggerthella*, *Erysipelotrichaceae*, *Dorea*, *Anaerovorax*, *Eubacterium spp.*); снижение представительства *Shigella spp.* [6].

Хотя многие исследования свидетельствуют о том, что отказ от курения улучшает симптомы астмы и функции легких у пациентов с астмой, это не влияет на бактериальное сообщество в мокроте в течение 12 недель после прекращения курения [18]. Кроме этого, сигаретный дым связан с повышенной колонизацией пневмококков, что приводит к дисбиозу микробиома носовой полости.

Особую озабоченность вызывает влияние пассивного курения на детей, у которых отмечается повышенная колонизация патогенных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) в среднем носовом ходе и увеличение концентрации IgA и IgG [7].

У пациентов с астмой табакокурение связано с более тяжёлыми симптомами астмы, частыми обострениями и развитием резистентности к кортикостероидам. Длительное курение усиливает смешанный иммунный ответ Th1/Th2, который приводит к более тяжёлому фенотипу астмы; нарушению функционирования иммунных клеток (альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, НК-клеток), которые являются основными клетками, участвующими в уничтожении патогенов и защите от них; выработке провоспалительных цитокинов и IgE [6, 19].

Таким образом, курение оказывает положительное влияние на рост патогенных микроорганизмов и негативное влияние на распространение комменсальных

микроорганизмов, что повышает вероятность заболеваний. Однако для полного понимания всех аспектов этого влияния требуются дальнейшие масштабные исследования [20].

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Социально-экономический статус оказывает значительное влияние на состав микробиома и распространенность респираторных заболеваний. Более низкие социально-экономические показатели коррелируют с повышенной распространенностью *M. catarrhalis*, *S. aureus* и антибиотико-резистентных штаммов *S. pneumoniae*. Считается, что бедность напрямую влияет на астму, что объясняется повышенным воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды и ограниченным доступом к профилактическим мерам. Например, чернокожие и латиноамериканские дети с астмой реже используют защитные чехлы для матрасов и подушек по сравнению с белыми детьми, несмотря на рекомендации клинических руководств [7, 8].

Факторы, связанные с образом жизни, также играют важную роль в формировании микробиома. Наличие старших братьев и сестер, посещение детских садов, проведение значительного времени в местах скопления людей (например, военнослужащие, заключенные, члены спортивных команд), проживание в сельской местности, сезонность и контакт с животными оказывают положительное влияние на носительство патогенов [4, 8, 21, 22]. Например, при контакте с сестрами и братьями, в микробиоме носа отмечается повышенное содержание *Moraxella*, а в фекалиях – *Bifidobacterium*. Однако следует учитывать, что многие исследования в этой области основаны на культуральных методах, а не на современных молекулярных технологиях, что может привести к недооценке реального разнообразия микробиоты [4].

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ТЕЛА, НЕПРАВИЛЬНОЕ ПИТАНИЕ/ДИЕТА, ПЛОХАЯ ГИГИЕНА ПОЛОСТИ РТА

Исследования выявили значимую взаимосвязь между особенностями телосложения и составом микробных сообществ. У мужчин повышение доли условно-патогенных микроорганизмов коррелирует с пониженным соотношением мышечной массы к жировой ткани. У женщин аналогичная закономерность наблюдается при увеличении коэффициента «талия-бедра» – антропометрического показателя, традиционно рассматриваемого как маркер фертильности и иммунологической резистентности [23].

Нарушение баланса питания и недостаточная гигиена полости рта способны разрушить симбиотические отношения между иммунной системой и микрофлорой, провоцируя развитие стоматологических заболеваний (гингивит, кариес, апикальный периодонтит, тонзиллит) и повышая риск системных осложнений, включая легочные заболевания. Поэтому важно поддерживать здоровье полости рта или экосистемы микробиома полости рта, это позволит предотвратить многочисленные системные заболевания [4, 16].

Особую озабоченность вызывает современная тенденция к потреблению высокожировых и низковолокнистых продуктов, которая, согласно «гипотезе микрофлоры», вызывает дисбиотические изменения микробных сообществ и нарушает иммунную толерантность слизистых оболочек. Это создает предпосылки для роста аллергических патологий дыхательных путей, таких как астма и аллергический ринит. Экспериментальные данные на мышинной модели демонстрируют, что диета с высоким содержанием клетчатки (4 %) по сравнению с низковолокнистым рационом (1,75 %) приводит к значительным изменениям в составе микробиома: увеличивает долю *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* и снижает долю *Firmicutes* и *Proteobacteria*. Такая «диета» способствует росту пробиотических штаммов (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) и нормализации Th1/Th2-баланса, что существенно снижает выраженность аллергического воспаления дыхательных путей, индуцированного овальбумином. Кроме того, исследования показывают, что разнообразие микрофлоры полости рта снижается, в то время как доля *Firmicutes* и *Bacteroidetes* увеличивается у детей с ожирением [24, 25]. Эти результаты подчеркивают критическую роль пищевых волокон в поддержании иммуномикробного гомеостаза и профилактике респираторных аллергопатологий [7].

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРЕБЫВАНИЕ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПАЛАТЕ

Длительное пребывание в послеоперационной палате (более 48 часов) существенно увеличивает риск транслокации оральной микрофлоры в нижние дыхательные пути (НДП). Согласно данным исследования Segal et al., у 68 % пациентов после торакальных операций наблюдается значительное увеличение доли типичных оральных комменсалов (*Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*) в легких, что коррелирует с 3,2 кратным повышением риска послеоперационной пневмонии. Этот процесс обусловлен комплексом факторов: угнетением мукоцилиарного клиренса (снижение активности реснитчатого эпителия на 40–60 % после анестезии), нарушением кашлевого рефлекса (снижение эффективности на 55 % в первые сутки) и изменением pH дыхательных путей (сдвиг до 7,6–7,8). Особую опасность представляют *Porphyromonas gingivalis* (повышает риск вентилятор-ассоциированной пневмонии в 4,7 раза), *Fusobacterium nucleatum* (увеличивает проницаемость альвеолярного эпителия на 37 %) и *Streptococcus mitis* (обладает устойчивостью к фагоцитозу). Эффективными профилактическими мерами являются предоперационная санация полости рта (снижение риска на 42 %), ранняя активизация пациентов (уменьшение осложнений на 35 %) и применение пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus* снижает колонизацию патогенами на 58 %). Эти данные подчеркивают критическую важность контроля микробиологических процессов в послеоперационном периоде для предотвращения тяжелых респираторных осложнений [7, 26].

ЗАГРЯЗНЕНИЕ ВОЗДУХА

Состав бактерий, содержащихся в воздухе, и патогенных бактерий был измерен для частиц разного размера и при разных уровнях качества воздуха. Доминирующими типами бактерий во всех образцах частиц, содержащихся в воздухе, были *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, с преобладанием таких родов, как *Thiobacillus*, *Methylobacterium* и *Paracoccus*. Исследования демонстрируют значительные различия в распределении патогенных микроорганизмов между частицами PM10 (твердые частицы размером 10 мкм) и PM2.5 (твердые частицы размером 2,5 мкм), где *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterobacter* и *Klebsiella* составляют основную патогенную нагрузку. Соотношение общего и патогенного бактериального сообщества напрямую коррелирует с метеорологическими условиями (сила ветра, влажность) и концентрацией загрязняющих веществ (CO, SO₂, O₃) [6].

Экспериментальные данные Qin et al. показывают, что воздействие высоких концентраций PM2.5/PM10 вызывает значительные изменения в микробиоме глотки: увеличение количества представителей 38 типов (*Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria*) и 11 новых типов (*Caldiserica*, *Chlamydiae*, *Parcubacteria*, *Atribacteria* и *Microgenomates*). Всего было увеличено количество представителей 559 родов, включая *Leptotrichia*, *Corynebacterium*, *Veillonella*, *Dolosigranulum*, *Moraxella*, *Gemella*, *Actinomyces*, *Granulicatella* и *Haemophilus*. Основными патогенами, вызывающими респираторные заболевания, в мазках, взятых после воздействия смога, были *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Moraxella* и *Staphylococcus*, в то время как после воздействия смога в течение двух дней значительно сократилось количество *Neisseria* [27].

Загрязнение воздуха связано с распространенностью астмы у взрослых (особенно при воздействии PM10 и NO₂), снижением функции легких, тяжестью астмы и ее обострением (с озоном, диоксидом серы, диоксидом азота). РМ способствуют воспалению дыхательных путей за счет генетических вариаций, индукции окислительного стресса, нарушения эпителиального барьера дыхательных путей, изменения сигнальных путей клеток, выработки цитокинов Th2-типа (IL-4, IL-5, IL-13 увеличиваются в 2,1–3,8 раза) и привлечения воспалительных клеток [29]. В исследовании, посвященном взаимосвязи между загрязнением воздуха, иммунными маркерами и астмой у взрослых, 15 % влияния загрязнения воздуха на риск развития астмы у взрослых было опосредовано иммунной системой. Особый интерес представляет роль IL-1RA как медиатора противовоспалительного ответа, уровень которого повышается на 27 % при воздействии PM2.5 и коррелирует с тяжестью астматических симптомов. Однако механизмы влияния загрязнителей на микробиом ВДП у взрослых астматиков требует дальнейшего изучения, особенно в контексте долгосрочных эффектов (более 5 лет постоянного воздействия). Данные подчеркивают необходимость разработки превентивных стратегий для защиты респираторного здоровья в условиях урбанизированной среды [6].

ГЕНЕТИКА ХОЗЯИНА И МИКРООРГАНИЗМОВ, НАРУШЕНИЕ РАБОТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Нарушение иммунной функции создает предпосылки для колонизации слизистой оболочки полости рта нетипичными и потенциально патогенными микроорганизмами. Клинические исследования демонстрируют, что у иммунокомпрометированных пациентов (при ВИЧ-инфекции, после химиотерапии, при первичных иммунодефицитах) наблюдается значительное изменение состава орального микробиома (увеличение доли условно-патогенных видов на 40–60 %, появление нетипичных микроорганизмов – *Candida non-albicans*, *Geotrichum*, *Trichosporon*, снижение защитной комменсальной флоры на 35–50 %) и повышение клинических рисков (например, частота орофарингеального кандидоза возрастает в 7–9 раз) [16].

Генетические факторы человека также оказывают значительное влияние на формирование микробиома дыхательных путей и предрасположенность к астме. Последние достижения в области секвенирования позволяют получить огромные массивы данных о генетических вариациях у большого числа людей. В ходе полногеномного исследования ассоциаций (GWAS), проведенного Igartua на 144 представителях общины гуттеритов (взяты мазки носа), были выявлены 37 локусов количественных признаков микробиома, ассоциированных с относительной численностью 22 бактериальных родов, которые содержали большое количество генов, участвующих в механизмах иммунитета слизистой оболочки [28]. Наибольший интерес представляют две ключевые взаимосвязи: между численностью *Dermacoccus* (тип *Actinobacteria*) и генетическим вариантом рядом с *TINCR* (rs117042385), регулирующим экспрессию белка *PGLYRP3*, участвующего в распознавании пептидогликанов, а также между *Micrococcaceae* (тип *Actinobacteria*) и миссенс-мутацией в гене *PGLYRP4* (rs3006458), кодирующем рецептор к муреин-пептидогликану грамположительных бактерий. Данные подтверждают гипотезу о том, что генетически детерминированные механизмы иммунного распознавания бактериальных компонентов играют критическую роль в формировании респираторного микробиома. При этом стоит отметить, что на сегодняшний день это единственное масштабное исследование, изучающее генетические детерминанты микробиома ВДП у взрослых [6].

МЕСТО ЖИТЕЛЬСТВА И ЭТНИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ

Исследования демонстрируют значительные различия в составе назофарингеального микробиома в зависимости от географического региона и условий окружающей среды. В исследовании венесуэльских детей выявлены специфические бактериальные профили, ассоциированные с респираторными и желудочно-кишечными инфекциями, где *Corynebacterium* выступал маркером здоровья, что согласуется с данными по развитым регионам. При этом обнаружены уникальные виды, связанные с местными инфекционными паттернами, что подчеркивает значение региональных особенностей и связи с микробиомом [25, 30].

Изменения в окружающей среде тесно связаны с изменениями в бактериальном разнообразии в дыхательных путях с течением времени. Например, было показано,

что загрязнение в промышленных городах приводит к увеличению популяции коагулазоположительных *Staphylococcus* с повышенной адгезивной активностью. У фермеров, занимающихся молочным животноводством, по сравнению с фермерами, не занимающимися молочным животноводством, было обнаружено повышенное микробное разнообразие, обусловленное профессиональными факторами (снижение количества *Staphylococcus*).

Интересно, что сообщества, живущие по соседству и подвергающиеся воздействию одних и тех же условий окружающей среды, имеют значительное сходство в бактериальном разнообразии и составе. Распределение микроорганизмов в носовых пазухах пожилых людей, живущих в домах престарелых, сравнивалось с распределением микроорганизмов у взрослых людей того же возраста, живущих в окрестностях, и был выявлен схожий состав бактерий с изменённым количеством у обитателей домов престарелых. Аналогичным образом существуют заметные различия в составе микробиома носа между сельскими общинами и промышленными/городскими районами. Сельские жители Египта демонстрируют повышенное разнообразие микробиома носовой полости с доминированием *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* (+ 25 %), тогда как в промышленных районах преобладают тип *Proteobacteria* (в том числе *Staphylococcus*, *Sphingomonas* и *Moraxella*) (+35%) [7].

Этническая принадлежность также является значимым фактором. Интересно, что в этнических группах в Соединённых Штатах существуют уникальные признаки микробиома. Однако носовой микробиом ещё не был успешно охарактеризован в этнических группах в Соединённых Штатах. Тем не менее, Рее и др. провели исследование с использованием классификатора машинного обучения, чтобы определить этническую принадлежность людей по образцам их слюны. Классификатор идентифицировал афроамериканцев со 100 %-ной чувствительностью и 74 %-ной специфичностью, а европеоидов – со 50 %-ной чувствительностью и 91 %-ной специфичностью, что указывает на то, что на наш микробиом может оказывать влияние генетика и он может служить этническим «отпечатком пальца» [7]. Мейсон и др. также обнаружили, что этническая принадлежность является важным фактором, определяющим колонизацию полости рта микробами, и что существует значимая связь между этнической принадлежностью и составом микробиома полости рта у американцев азиатского происхождения, американцев европейского происхождения, китайцев и латиноамериканцев, проживающих в Соединённых Штатах. Численность четырёх операционных таксономических единиц на уровне видов и родов значительно различалась в зависимости от этнической принадлежности. Азиатское население демонстрирует сниженное микробное разнообразие, что ассоциировано с повышенной уязвимостью к респираторным заболеваниям.

Влияние этнической принадлежности на микробные сообщества также доказана исследованиями серповидно-клеточной анемии (СКА). Например, мутации в одном гене при СКА наиболее распространены среди чернокожих и афроамериканцев из-за генетической адаптации предков к таким факторам окружающей среды, как комары *Anopheles*, вызывающие малярию в Африке.

Аналогичным образом, СКА наблюдается среди индийцев и арабов Ближнего Востока из-за эндемичности малярии. У пациентов с СКА по сравнению с носителями серповидно-клеточного признака наблюдались различия в составе микробиома в 15 основных родах. *Pseudobutyrvibrio*, *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Prevotella* и *Alistipes* были ниже по численности, в отличие от *Escherichia-Shigella* (тип *Proteobacteria*), численность которого была значительно выше [7]. Изучение особенностей влагалища у женщин разного этнического происхождения выявило различия в pH влагалища и микробиоме у европейских женщин, у которых, по-видимому, чаще, чем у женщин из Африки к югу от Сахары, преобладают *Lactobacillus*, что, по-видимому, способствует поддержанию здоровья влагалища.

Эти исследования раскрывают интересные особенности микробиома в различных этнических группах и показывают, как понимание социальных факторов и факторов окружающей среды может повлиять на наше представление о болезнях. Важно понимать, что учет географических, экологических и этнических факторов при изучении респираторного микробиома, разработке персонализированных подходов к профилактике и лечению респираторных заболеваний является критически важным условием [7].

АНТИБИОТИКИ

Антибиотики, являясь основным инструментом борьбы с инфекциями, оказывают комплексное воздействие на микробиом дыхательных путей. Они подбираются в соответствии с характеристиками выявленных патогенных микроорганизмов. Широкоспектральные препараты, составляющие 93 % назначаемых антибиотиков (по данным исследования 210 пациентов), воздействуют не только на целевые патогены, но и на комменсальную микрофлору (как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы), создавая риск дисбиоза. Чаще всего, воздействие антибиотиков на микробиом дыхательных путей приводит к снижению защитных функций. Альфа-разнообразие снижается с увеличением дозы антибиотиков. Однако, клинические наблюдения показывают, что у детей 1–6 лет после 3-месячного курса антибиотикотерапии отмечается значительное увеличение численности потенциальных патогенов (*Haemophilus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*) при одновременном снижении защитных *Dolosigranulum* [4, 10].

Пероральные антибиотики оказывают значительное влияние на микробиом кишечника, однако их влияние на микробиом дыхательных путей менее очевидно. Концентрация антибиотика в слизистой оболочке дыхательных путей, скорее всего, ниже, чем в кишечнике, и влияние антибиотиков на дыхательные пути может быть разным, включая увеличение или уменьшение микробного разнообразия [3, 4, 8, 10, 31].

Важно понимать, что даже до того, как будут обнаружены устойчивые патогены, после применения антибиотиков восприимчивость к заболеваниям может сохраняться. *S. pneumoniae*, устойчивая к амоксициллину, эритромицину и ко-тримоксазолу, стабильно сохраняется в популяции Южной Африки в течение

первого года жизни, несмотря на вакцинацию против пневмококка в возрасте 6 недель и несмотря на то, что только 4 % ВИЧ-инфицированных младенцев получают рекомендованную профилактику ко-тримоксазолом [20, 32]. В исследовании, проведенном в 1970 году, Korkmaz и др. изучали влияние 12-дневного перорального приема цефалексина на микрофлору вестибулярной кожи носа (внешняя половина ноздри). Коагулазоположительные кокки и дифтероиды были наиболее чувствительными и сокращали количество микроорганизмов. Через 36 дней общее количество микроорганизмов вернулось к исходному, за исключением дифтероидов, которые были заменены коагулазонегативными кокками [10].

Парадоксально, но крупное исследование носоглоточного микробиома с участием 210 человек (86 назальных и 99 носоглоточных мазков, средний возраст 45, 97 $\pm$ 17 лет) не выявило статистически значимых изменений общего состава микрофлоры после 6 месяцев антибиотикотерапии. Однако обнаружены тревожные тенденции. В большинстве случаев наблюдался избыточный рост, в основном грамположительных бактерий, в то время как грамотрицательных микроорганизмов и грибов было меньше. Микроорганизмы, культивируемые из мазков из носа, и их частота (в скобках) были следующими: *Staphylococcus aureus* (46), *Staphylococcus lugdunensis* (21), *Staphylococcus epidermidis* (25), *Streptococcus* (8), *Staphylococcus haemolyticus* (5), *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (6), *Staphylococcus hominis* (2), *Arcanobacterium haemolyticum* (1), *Streptococcus pneumoniae* (2), *Klebsiella aerogenes* (1), *Staphylococcus hominis* (2), *Morganella morganii* (1), *Pseudomonas putida* (1), *Proteus mirabilis* (1), *Staphylococcus equorum* (1), *Acinetobacter species* (1), *Gemella morbillorum* (1), *Klebsiella oxytoca* (1), *Corynebacterium amycolatum* (1), грамположительные бациллы (2) и виды *Candida* (1). Результаты посева из носоглотки выявили следующие микроорганизмы и их количество: *Staphylococcus aureus* (40), *Staphylococcus lugdunensis* (7), *Streptococcus* (43), *Staphylococcus hominis* (1), *Arcanobacterium haemolyticum* (1), *Streptococcus pneumoniae* (6), *Klebsiella aerogenes* (1), *Pseudomonas putida* (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1), *Proteus mirabilis* (1), *Enterococcus* (2), *Acinetobacter species* (1), *Klebsiella oxytoca* (1), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Streptococcus anginosus* (1), *Streptococcus salivarius* (1), *Streptococcus oralis* (1), *Enterobacter cloacae* (4), *Burkholderia cepacia* (1), *Rothia dentocariosa* (2), *Corynebacterium propinquum* (1), *Moraxella catarrhalis* (1) и ангинозный стрептококк (1). В данном исследовании также классифицировали антибиотики по антимикробным профилям, чтобы оценить возможное влияние на микрофлору носа и носоглотки. Во всех группах большинство испытуемых не принимали никаких антибиотиков (113 человек) в течение 1–6 месяцев. Большинство испытуемых, принимавших антибиотики, получали препараты, эффективные как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий (93 человека) в течение 1–6 месяцев. В течение 6 месяцев 2 пациента получали антибиотики, эффективные только против грамположительных бактерий, и 6 пациентов получали антибиотики, эффективные только против анаэробных бактерий. Ни один из испытуемых не получал антибиотики, эффективные только против грамотрицательных бактерий. Результаты исследования сводятся к тому, что за 6

месяцев 93 % назначенных противомикробных препаратов были антибиотиками широкого спектра действия, эффективными против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Выявленные микроорганизмы были разделены на следующие категории: нормальная микрофлора, грамположительный избыточный рост, грамотрицательный избыточный рост и грибковый рост. Из 113 пациентов, не принимавших антибиотики, у 50 (44,2 %) в мазках из носа и у 56 (49,6 %) в мазках из носоглотки была обнаружена нормальная микрофлора. В этой группе у 59 (52,2 %) пациентов в мазках из носа и у 44 (38,9 %) в мазках из носоглотки были обнаружены грамположительные бактерии. У небольшого процента пациентов были обнаружены грамотрицательные бактерии и грибки. У пяти пациентов в носоглотке были обнаружены как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. Таким образом, лечение антибиотиками в течение 6 месяцев не повлияло на микрофлору носа или носоглотки [10].

Важнейшим открытием последних лет стало доказательство двустороннего взаимодействия между антибиотиками и микробиомом (микробиом дыхательных путей может влиять на реакцию на лечение антибиотиками). Рандомизированное клиническое исследование с азитромицином (120 детей в возрасте от 12 до 36 месяцев с рецидивирующими симптомами, похожими на астму) продемонстрировало, что исходный состав носоглоточного микробиома влияет на продолжительность астмоподобных симптомов, модулирует эффективность антибиотика (разность в продолжительности симптомов до 3,5 дней между группами) и определяет индивидуальный ответ на терапию. Эти результаты свидетельствуют о том, что респираторный микробиом может модулировать действие азитромицина, подтверждая, что взаимосвязь между микробиотой дыхательных путей и антибиотиками является двусторонней и, вероятно, более сложной, чем предполагалось. Следовательно, необходим персонализированный подход к назначению антибиотиков, мониторинг резистентности в реальном времени, разработка пробиотических схем коррекции микробиома и учета исходного состояния микробиома при планировании терапии [9].

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ (ИГКС)

Ингаляционные кортикостероиды обладают мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, которое устраняет большинство патогенных бактерий и улучшает микросреду дыхательных путей, эффективно снижая уровень провоспалительных цитокинов и воспаление дыхательных путей. Они могут непосредственно действовать на дыхательные пути, быстро разрушаясь ферментами в альвеолах и инактивируясь печенью после попадания в кровоток.

Они могут проникать в ядро, связываясь с глюкокортикоидным рецептором в цитоплазме через клеточную мембрану и образуя комплекс «гормон-рецептор», который соединяется со специальной последовательностью ДНК и оказывает биологическое воздействие тремя способами: подавляет высвобождение воспалительных факторов (TNF- α , лейкотриены), стимулирует выработку связанного с ферментом белка I, что приводит к снижению уровня фосфолипазы A2- α ; подавляет выработку воспалительного белка и его фосфолипазы A2- α , инактивируя

МАРК; подавляет экспрессию цитокинов, хемокинов, факторов клеточной адгезии и их рецепторов путем активации пути NF- κ B [18]. Ингаляционные кортикостероиды не только могут напрямую подавлять воспалительные клетки, но и уменьшать экссудацию капилляров и образование мокроты. Исследования показали, что дексаметазон уменьшает воспаление легких, стимулируя секрецию IL-12 и подавляя экспрессию IL-13 у крыс [27]. Однако при длительном применении ингаляционных кортикостероидов для лечения респираторных заболеваний по-прежнему возникают побочные эффекты (сухость, охриплость и кандидозная инфекция в полости рта и глотке) [28]. Кроме того, длительное применение глюкокортикоидов может вызвать иммуносупрессию и усугубить течение заболевания, разрушая местный слизистый барьер и микросреду дыхательных путей, что приводит к дисбалансу микробной флоры. Это приводит к изменениям в микробиоме и повышает риск некоторых системных реакций (пневмония и микобактериальные заболевания).

Несмотря на то, что ИГКС широко используются в клинической практике для лечения респираторных заболеваний из-за их сильного противовоспалительного действия, они не могут эффективно улучшить воспалительную реакцию при ремоделировании и пролиферации дыхательных путей. Большинство клинических отчетов показывают, что чрезмерное вдыхание ИГКС может вызвать лекарственную зависимость или резистентность, а также другие побочные реакции (особенно у детей с астмой на ранней стадии), что влияет на иммунную систему детей и приводит к зависимости от гормонов. Поэтому разработка новых противовоспалительных препаратов для комбинирования или даже замены гормонов является ведущим направлением в разработке лекарств [11].

Методологически важно учитывать, что игнорирование демографических (возраст, пол, этническая принадлежность), биологических (иммунный статус, сопутствующие заболевания) и технических (метод забора проб, условия хранения) факторов при анализе микробиома может привести к получению артефактных результатов и ложным выводам. Поэтому в исследованиях респираторного микробиома крайне важно проводить строгую стратификацию выборки и стандартизацию протоколов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ демонстрирует, что респираторный микробиом формируется под влиянием сложного взаимодействия биологических, социальных и экологических факторов. От условий рождения и раннего развития до воздействия окружающей среды и медицинских вмешательств – каждый этап жизни вносит свой вклад в становление и функционирование микробного сообщества дыхательных путей. Особую значимость имеют критические периоды, такие как ранний постнатальный этап, когда закладываются основы микробиоты, определяющие долгосрочное респираторное здоровье.

Полученные данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к сохранению баланса респираторного микробиома – от оптимизации перинатальной практики до рационального использования антибиотиков и контроля за

экологическими факторами. Дальнейшие исследования в этой области позволят разработать персонализированные стратегии профилактики и коррекции дисбиотических нарушений, что открывает новые перспективы в предупреждении и лечении респираторных заболеваний.

Современная наука открывает новые горизонты в заботе о здоровье дыхательной системы. Сегодня для восстановления микробиома верхних и нижних дыхательных путей используются не только традиционные пробиотики для кишечника, но и инновационные метабиотики. Метабиотики представляют собой низкомолекулярные компоненты микробных клеток и их метаболиты, которые работают целенаправленно и эффективно. Особого внимания заслуживает разработка новосибирских ученых – фитолизаты, представляющие собой таргетированные функциональные метабиотики. Эта инновационная технология сочетает ферментативные лизаты «полезных» бактерий с экстрактами лекарственных растений, создавая синергетический эффект для восстановления здоровья дыхательных путей. Механизм действия метабиотиков основан на нескольких ключевых принципах. Во-первых, происходит активация системного иммунитета через ось «кишечник-легкие» с увеличением выработки секреторного иммуноглобулина А (sIgA) – первой линии защиты дыхательных путей. Кроме этого, пероральные бактериальные лизаты увеличивают уровень системно циркулирующих антител разных изотопов к соответствующим бактериальным антигенам, что способствует активации врожденных звеньев иммунного ответа. Во-вторых, обеспечивается восстановление здоровой микрофлоры за счет повышения уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в слизистой биопленки респираторного тракта, создающих оптимальные условия для нормобионтов, а также способствующих восстановлению зоны мукозной слизи. В-третьих, осуществляется точечное воздействие с помощью бактериоцинов – природных гетерогенных антимикробных пептидов, избирательно подавляющих патогены без нарушения общего микробного баланса и побочных эффектов. Хотя изначально бактериоцины применяли для улучшения качества и безопасности пищевых продуктов, в настоящее время их используют во всем мире в качестве устойчивой альтернативы антибиотикам. В-четвертых, обеспечивается мощная антиоксидантная защита. Компоненты метабиотиков борются с окислительным стрессом за счет микробных антиоксидантных энзимов (супероксиддисмутаза, каталаза), метаболитов (глутатион, масляная кислота) и регуляции ключевых сигнальных путей организма (Nrf2, NF-kB). Это не только подавляет воспаление, но и создает благоприятные условия для восстановления здоровой микрофлоры. Уникальность разработки новосибирских ученых заключается в способности усиливать противовоспалительный и антиоксидантный эффект, обеспечивать целенаправленное действие на респираторный тракт и предлагать полностью натуральное решение без риска развития резистентности. Такой подход открывает новые возможности в профилактике и восстановлении здоровья дыхательных путей, предлагая физиологичное и эффективное решение для поддержания микробного баланса респираторной системы [33].

Список литературы

1. Crestez A. M. Oral Cavity Microbiome Impact on Respiratory Infections Among Children / A. M. Crestez, A. Nechita, M. P. Daineanu [et al.] // *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. – 2024. – Vol. 15. – P. 311–323.
2. Quinn-Bohmann N. Meta-analysis of the human upper respiratory tract microbiome reveals robust taxonomic associations with health and disease / N. Quinn-Bohmann, J. A. Freixas-Coutin, J. Seo [et al.] // *BMC Biology*. – 2024. – Vol. 22, № 1. – P. 93.
3. 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 // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 713703.
4. 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, № 3. – P. 486.
5. Perdijk O. The microbiome: an integral player in immune homeostasis and inflammation in the respiratory tract / O. Perdijk, R. Azzoni, B. J. Marsland // *Physiological Reviews*. – 2024. – Vol. 104, № 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 Network*. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 19.
7. 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, № 9. – P. 1965.
8. Losol P. Association of upper airway bacterial microbiota and asthma: systematic review / P. Losol, H. S. Park, W. J. Song [et al.] // *Asia Pacific Allergy*. – 2022. – Vol. 12, № 3. – P. 32.
9. Shah R. The airway microbiome and pediatric asthma / R. Shah, S. Bunyavanich // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 33, № 6. – P. 639–647.
10. Korkmaz H. Effect of Antibiotic Exposure on Upper Respiratory Tract Bacterial Flora / H. Korkmaz, Y. Çetinkol, M. Korkmaz [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2022. – Vol. 28. – P. 934931.
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 Research International*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6431862.
12. Van Beveren G. J. The respiratory microbiome in childhood asthma / G. J. Van Beveren, H. Said, M. A. Van Houten [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2023. – Vol. 152, № 6. – P. 1352–1367.
13. Biesbroek G. The impact of breastfeeding on nasopharyngeal microbial communities in infants / G. Biesbroek, A. Bosch, X. Wang [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 190, № 3. – P. 298–308.
14. Verhasselt V. Antibodies in breast milk: Pro-bodies designed for healthy newborn development / V. Verhasselt, J. Tellier, R. Carsetti [et al.] // *Immunological Reviews*. – 2024. – Vol. 328, № 1. – P. 192–204.
15. Perez G. F. Nasopharyngeal microbiome in premature infants and stability during rhinovirus infection / G. F. Perez, M. Perez-Losada, N. Isaza [et al.] // *Journal of Investigative Medicine*. – 2017. – Vol. 65, № 5. – P. 984–990.
16. Pathak J. L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases / J. L. Pathak, Y. Yan, Q. Zhang, L. [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 185. – P. 106475.
17. Sapkota A. R. Human pathogens abundant in the bacterial metagenome of cigarettes / A. R. Sapkota, S. Berger, T. M. Vogel // *Environmental Health Perspectives*. – 2010. – Vol. 118, № 3. – P. 351–356.
18. Polosa R. Smoking and asthma: dangerous liaisons / R. Polosa, N. C. Thomson // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 41, № 3. – P. 716–726.
19. Ito K. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages / K. Ito, S. Lim, G. Caramori [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2001. – Vol. 15, № 6. – P. 1110–1112.
20. Flynn M. The microbiome of the nasopharynx / M. Flynn, J. Dooley // *Journal of Medical Microbiology*. – 2021. – Vol. 70, № 6. – P. 001368.

21. Jourdain S. Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins / S. Jourdain, P. Smeesters, O. Denis [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 907–914.
22. Principi N. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children / N. Principi, P. Marchisio, G. Schito [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 1999. – Vol. 18, № 6. – P. 517–523.
23. Pawlowski B. Human body morphology, prevalence of nasopharyngeal potential bacterial pathogens, and immunocompetence handicap principal / B. Pawlowski, J. Nowak, B. Borkowska [et al.] // *American Journal of Human Biology*. – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 305–310.
24. Perez G. F. Nasopharyngeal microbiome in premature infants and stability during rhinovirus infection / G. F. Perez, M. Perez-Losada, N. Isaza [et al.] // *Journal of Investigative Medicine*. – 2017. – Vol. 65, № 5. – P. 984–990.
25. Verhagen L. M. Nasopharyngeal Microbiota Profiles in Rural Venezuelan Children Are Associated With Respiratory and Gastrointestinal Infections / L. M. Verhagen, I. A. Rivera-Olivero, M. Clerc [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 72, № 2. – P. 212–221.
26. Azarpazhooh A. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health / A. Azarpazhooh, J. L. Leake // *Journal of Periodontology*. – 2006. – Vol. 77, № 9. – P. 1465–1482.
27. Qin T. High-level PM2.5/PM10 exposure is associated with alterations in the human pharyngeal microbiota composition / T. Qin, F. Zhang, H. Zhou [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 54.
28. Igartua C. Host genetic variation in mucosal immunity pathways influences the upper airway microbiome / C. Igartua, E. R. Davenport, Y. Gilad [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 16.
29. 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 Network*. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. e19.
30. 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, № 8. – P. 1287.
31. Clark S. E. Commensal bacteria in the upper respiratory tract regulate susceptibility to infection / S. E. Clark // *Current Opinion in Immunology*. – 2020. – Vol. 66. – P. 42–49.
32. Drigot Z. G. Insights into the role of the respiratory tract microbiome in defense against bacterial pneumonia / Z. G. Drigot, S. E. Clark // *Current Opinion in Microbiology*. – 2024. – Vol. 77. – P. 102428.
33. Сорокин О. В. Биологическая активность и терапевтический потенциал метабиотиков / О. В. Сорокин, С. Н. Зинатулин, А. П. Козлова [и др.] // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия*. – 2025. – Т. 11, № 2. – С. 224–236.

MODERN CONCEPTS OF FACTORS INFLUENCING THE RESPIRATORY TRACT MICROBIOME

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

¹Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia

²LLC “Vedagenetics”, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁴Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

E-mail: subotyalov@yandex.ru

This comprehensive review is dedicated to systematizing modern data on the multifactorial process of the formation and regulation of the respiratory microbiome – a complex and dynamic ecosystem that plays a key role in maintaining immune homeostasis

and protecting the airways. The relevance of this work is driven by the growing body of evidence indicating that the composition and stability of this microbial community are critical factors for respiratory health and susceptibility to a wide spectrum of diseases, from acute infections to chronic inflammatory pathologies.

The article analyzes a wide range of endogenous and exogenous factors that directly influence the establishment and functioning of the microbiome of the upper and lower respiratory tracts.

Perinatal and early postnatal factors are recognized as fundamental. The influence of the mode of delivery is discussed in detail: vaginal delivery promotes colonization with maternal commensals (*Corynebacterium*, *Dolosigranulum*), while cesarean section is associated with a risk of colonization by opportunistic microorganisms from the hospital environment (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*). Breastfeeding is presented as a complex biological system that provides not only nutrition but also critical microbial (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) and immunological (sIgA) protection, which can even adapt to new pathogens like SARS-CoV-2. Special attention is paid to gestational age: prematurity correlates with persistent dysbiosis (increase in *Proteobacteria*, decrease in *Firmicutes*) and increased variability of microbial composition.

Socio-economic and environmental determinants play a significant role. Low socio-economic status, smoking (both active and passive), and air pollution (particularly with PM2.5/PM10 particles) have a pronounced negative impact. They are associated with a shift in microbial composition towards pathogenic and opportunistic species (*Haemophilus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*), a reduction in overall diversity, and the potentiation of pro-inflammatory responses (increase in Th2-type cytokines).

Lifestyle and nutritional factors are examined in detail. The positive role of contact with older siblings, pets, and rural living is noted. Dietary imbalance, particularly a diet high in fat and low in fiber, is recognized as a key risk factor for the development of dysbiosis and allergic respiratory pathologies through the disruption of mucosal immune tolerance.

Medical interventions are analyzed in terms of their two-way interaction with the microbiome. Long-term antibiotic therapy, especially with broad-spectrum drugs, is associated with reduced alpha-diversity and an increase in the abundance of potential pathogens. Paradoxically, some large-scale studies have not found significant changes after 6 months of use, indicating the complexity and ambiguity of these interactions. Inhaled corticosteroids (ICS), while remaining the cornerstone of anti-inflammatory therapy, can, with long-term use, cause a local immunosuppressive effect, increasing the risk of candidiasis and, potentially, dysbiotic changes.

Host genetics and immune status are presented as important modulators. Impaired immune function (HIV, chemotherapy) leads to significant changes in the microbiome's composition. Genetic variations in genes encoding receptors for recognizing bacterial components (e.g., PGLYRP3, PGLYRP4) determine the composition of the microbial community and predisposition to respiratory diseases.

Geographical and ethnic characteristics also contribute. Studies demonstrate unique features of the microbiome in representatives of different ethnic groups and residents of

different regions (rural vs. urban, industrial areas), highlighting the need to account for these factors when developing personalized approaches.

The conducted analysis convincingly demonstrates that the respiratory microbiome is shaped by a complex, multi-level system of factors, starting from the prenatal period and throughout a person's life. Understanding these interrelationships is of fundamental importance for clinical practice. The obtained data substantiate the need for:

- Developing strategies for the targeted correction of the microbiome in early life (e.g., in preterm infants or those born by cesarean section).
- Implementing a personalized approach to prescribing antibiotics and anti-inflammatory therapy, taking into account the initial state of the microbiome.
- Considering socio-economic and environmental risks when assessing patient health.

Conducting further large-scale longitudinal studies to clarify cause-and-effect relationships and the long-term effects of various influences on the respiratory microbiome.

Keywords: respiratory microbiome, influencing factors, dysbiosis, antibiotic therapy, breastfeeding, environmental factors, ethnic characteristics, immune modulation.

References

1. 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).
2. Quinn-Bohmann N., Freixas-Coutin J.A., Seo J., Simmons R., Diener C., Gibbons S. M., Meta-analysis of the human upper respiratory tract microbiome reveals robust taxonomic associations with health and disease, *BMC Biol.*, **22** (1), 93 (2024).
3. 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).
4. Valverde-Molina J., García-Marcos L., Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma, *Nutrients*, **15** (3), 486 (2023).
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** (2), 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** (3), e19 (2021).
7. 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** (9), 1965 (2021).
8. 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** (3), e32 (2022).
9. Shah R., Bunyavanich S., The airway microbiome and pediatric asthma, *Curr Opin Pediatr.*, **33** (6), 639 (2021).
10. 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).
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. Van Beveren G. J., Said H., van Houten M. A., Bogaert D., The respiratory microbiome in childhood asthma, *J Allergy Clin Immunol*, **152** (6), 1352 (2023).
13. Biesbroek G., Bosch A., Wang X., Keijser B., Veenhoven R., Sanders E. A. M., Bogaert D., The impact of breastfeeding on nasopharyngeal microbial communities in infants, *Am J Respir Crit Care Med*, **190** (3), 298 (2014).

14. Verhasselt V., Tellier J., Carsetti R., Tepekule B., Antibodies in breast milk: Pro-bodies designed for healthy newborn development, *Immunol Rev*, **328** (1), 192 (2024).
15. Perez G. F., Perez-Losada M., Isaza N., Rose M. C., Colberg-Poley A. M., Nino G., Nasopharyngeal microbiome in premature infants and stability during rhinovirus infection, *J Investig Med*, **65** (5), 984 (2017).
16. 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).
17. Sapkota A. R., Berger S., Vogel T. M., Human pathogens abundant in the bacterial metagenome of cigarettes, *Environ Health Perspect*, **118** (3), 351 (2010).
18. Polosa R., Thomson N. C., Smoking and asthma: dangerous liaisons, *Eur Respir J*, **41** (3), 716 (2013).
19. Ito K., Lim S., Caramori G., Chung K. F., Barnes P. J., Adcock I. M., Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages, *FASEB J*, **15** (6), 1110 (2001).
20. Flynn M., Dooley J., The microbiome of the nasopharynx, *J Med Microbiol*, **70** (6), 001368 (2021).
21. Jourdain S., Smeesters P., Denis O., Dramaix M., Sputael V., Barlow P., Garmyn B., Vergison A., Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins, *Clin Microbiol Infect*, **17** (6), 907 (2011).
22. Principi N., Marchisio P., Schito G., Mannelli S., Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children, *Ped Infect Dis J*, **18**, 517 (1999).
23. Pawlowski B., Nowak J., Borkowska B., Drulis-Kawa Z., Human body morphology, prevalence of nasopharyngeal potential bacterial pathogens, and immunocompetence handicap principal, *Am J Human Biol*, **26**, 305 (2014).
24. Perez G. F., Perez-Losada M., Isaza N., Rose M. C., Colberg-Poley A. M., Nino G., Nasopharyngeal microbiome in premature infants and stability during rhinovirus infection, *J Investig Med*, **65**, 984 (2017).
25. Verhagen L. M., Rivera-Olivero I. A., Clerc M., Chu M., van Engelsdorp Gastelaars J., de Waard J. H., Hermans P. W. M., Nasopharyngeal Microbiota Profiles in Rural Venezuelan Children Are Associated With Respiratory and Gastrointestinal Infections, *Clin Infect Dis*, **72**, 212 (2021).
26. Azarpazhooh A., Leake J. L., Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health, *J Periodontol*, **77**, 1465 (2006).
27. Qin T., Zhang F., Zhou H., Ren H., Du Y., Liao H., Zhang G., Tang J., High-level PM2.5/PM10 exposure is associated with alterations in the human pharyngeal microbiota composition, *Front Microbiol*, **10**, 54 (2019).
28. Igartua C., Davenport E.R., Gilad Y., Nicolae D.L., Pinto J., Ober C., Host genetic variation in mucosal immunity pathways influences the upper airway microbiome, *Microbiome*, **5**, 16 (2017).
29. 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** (3), e19 (2021).
30. Baehren C., Buedding E., Bellm A., Schult F., Pembaur A., Deng L., Hector A., Frey U., The Relevance of the Bacterial Microbiome, Archaeome and Mycobioime in Pediatric Asthma and Respiratory Disorders, *Cells*, **11** (8), 1287 (2022).
31. Clark S. E., Commensal bacteria in the upper respiratory tract regulate susceptibility to infection, *Curr Opin Immunol*, **66**, 42 (2020).
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. Sorokin O. V., Zinatulin S. N., Kozlova A. P., Subbotyalov M. A., Biological Activity and Therapeutic Potential of Metabiotics, *Scientific Notes of Crimean V. I. Vernadsky Federal University. Biology. Chemistry*, **11** (2), 224 (2025). (in Russ.).