

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОФЛОРЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА ПРИ РАЗЛИЧНОМ УРОВНЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.М. Лазарева, С.В. Смирнова, О.А. Коленчукова

НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр
Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия

Резюме. В современном мире аллергические заболевания дыхательных путей составляют значительную долю всех хронических заболеваний. Ежегодный прирост распространенности аллергического ринита и бронхиальной астмы среди населения всего мира делает актуальными исследования их патогенеза. Изменения слизистой оболочки носа нарушают ее важнейшую функцию — защиту от агрессивных факторов внешней среды — аллергенов и поллютантов. Воспалительные процессы в носовой полости препятствуют нормальной работе слизистой как неспецифического барьера, и облегчают им дальнейшее проникновение в макроорганизм. Цель исследования: дать сравнительную микробиологическую характеристику слизистой оболочки носа больных респираторной аллергией различного генеза и уровня поражения дыхательных путей. Обследованы больные респираторной аллергией от 23 до 51 лет и практически здоровые ($n = 120$), сопоставимые по полу и возрасту. Изучаемые группы: атопический риносинусит (АР, $n = 28$), атопическая бронхиальная астма (АБА, $n = 28$), полипозный риносинусит (ПРС, $n = 68$), астматическая триада (АТ, $n = 28$). Диагностика проводилась аллергологом-иммунологом и оториноларингологом. Выделение микроорганизмов проводили на питательных дифференциально-диагностических средах. Посев проводили секторным методом. Среда инкубировали в термостате при температуре 37°C 48 часов. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica 7.0. Выборка описана с подсчетом медианы и 25 и 75 перцентилей. Нормальность распределения проверялась методом Колмогорова—Смирнова. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна—Уитни. Отмечено доминирование условно-патогенных микроорганизмов при респираторной атопии (АР, АБА) относительно респираторной псевдоатопии (ПРС, АТ). Увеличение численности бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* на слизистой оболочке носа характеризует дисбактериоз, акцентируя наибольшую значимость этих семейств в инициации аллергической патологии верхних и нижних дыхательных путей при атопии. Отличительной межгрупповой особенностью является большая концентрация семейства *Enterobacteriaceae* при АР относительно ПРС и микроорганизмов рода *Enterococcus* при АБА относительно АТ. Таким образом, при аллергическом риносинусите и бронхиальной астме, независимо от генеза воспаления, имеет место выраженный дисбактериоз за счет увеличения условно-патогенной микрофлоры на слизистой оболочке носа относительно контроля.

Ключевые слова: атопический риносинусит, полипозный риносинусит, атопическая бронхиальная астма, астматическая триада, микробиоценоз, слизистая оболочка носа.

Адрес для переписки:

Лазарева Анна Михайловна
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г,
НИИ медицинских проблем Севера — обособленное
подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр
Сибирского отделения РАН.
Тел.: 8 391 228-06-83. E-mail: nuraaa@rambler.ru

Contacts:

Anna M. Lazareva
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g,
Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research
Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences.
Phone: +7 391 228-06-83. E-mail: nuraaa@rambler.ru

Для цитирования:

Лазарева А.М., Смирнова С.В., Коленчукова О.А. Сравнительная характеристика микрофлоры слизистой оболочки носа при различном уровне аллергического воспаления дыхательных путей // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 331–338. doi: 10.15789/2220-7619-CCO-1677

Citation:

Lazareva A.M., Smirnova S.V., Kolenchukova O.A. Comparative characteristics of the nasal mucosa microflora at different level of allergic inflammation in the respiratory tract // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 331–338. doi: 10.15789/2220-7619-CCO-1677

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE NASAL MUCOSA MICROFLORA AT DIFFERENT LEVEL OF ALLERGIC INFLAMMATION IN THE RESPIRATORY TRACT

Lazareva A.M., Smirnova S.V., Kolenchukova O.A.

Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. In the modern world, allergic respiratory diseases hold a huge place among all chronic diseases. The annual increase in the prevalence of allergic rhinitis and bronchial asthma among the global population makes relevant studies underlying their pathogenesis. Changes in the nasal mucosa alter its most important function — protection from aggressive environmental factors — allergens and pollutants. Inflammatory processes in the nasal cavity interfere with the normal mucosa functioning as a non-specific barrier, and facilitate their further penetration into the macroorganism. Objective of the study is to provide a comparative microbiological characteristic of the nasal mucosa of patients with respiratory allergies of various origin and level of respiratory tract damage. Patients with respiratory allergies aged 23 to 51 years old as well as sex- and age-matched apparently healthy subjects (n = 120) were examined. The study groups were as follows: atopic rhinosinusitis (AR, n = 28), atopic bronchial asthma (ABA, n = 28), polyposis rhinosinusitis (PRS, n = 68), and asthmatic triad (AT, n = 28). Diagnostics were carried out by an allergist-immunologist as well as an otorhinolaryngologist. Isolation of microorganisms was carried out by placing them on nutrient differential diagnostic media. Seeding was carried out by using the sector method. The culture media were incubated in a thermostat at 37°C for 48 hours. Statistical processing was performed using the Statistica 7.0 software package. The study sample is described by calculating median as well as 25 and 75 percentiles. The normality distribution was checked by using the Kolmogorov–Smirnov method. The significance of differences between parameters of independent samples was assessed by using the nonparametric Mann–Whitney test. Dominance of opportunistic microorganisms in respiratory atopy (AR, ABA) relative to respiratory pseudoatopia (PRS, AT) was noted. The increased number of bacteria from the family *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus* on the nasal mucosa characterizes dysbacteriosis, emphasizing the greatest importance of these families in the initiation of allergic pathology in the upper and lower respiratory tract during atopy. A distinctive intergroup feature is a high concentration of the *Enterobacteriaceae* family members in AR vs. PRS as well as microorganisms of the genus *Enterococcus* in ABA vs. AT. Thus, regardless of the cause of inflammation, allergic rhinosinusitis and bronchial asthma were featured with a pronounced dysbacteriosis due to rise in the opportunistic microflora on the nasal mucosa compared to the control group.

Key words: atopic rhinosinusitis, polypous rhinosinusitis, atopic bronchial asthma, asthmatic triad, microbiocenosis, nasal mucous membrane.

Введение

В настоящее время аллергические заболевания органов дыхания занимают обширную нишу среди хронических заболеваний. Самыми распространенными вариантами респираторной аллергии являются аллергический риносинусит и бронхиальная астма [19, 23]. Ежегодный стремительный рост их распространенности делает актуальными исследования их этиологии и патогенеза. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о гетерогенности респираторных проявлений аллергии, однако важно понимать, что есть как общие, так различные звенья их патогенеза [1]. Фенотипические проявления клинко-патогенетических вариантов респираторной аллергии являются результатом повреждающего действия медиаторов воспаления, выброс которых опосредован различными механизмами (атопическими и псевдоатопическими). Фактор, инициирующий выброс вазоактивных субстанций, определяет разновидность аллергических реакций. Для атопии характерно участие специфических реагинов, чаще иммуноглобулинов E. Термин псевдоатопия указывает на то, что в качестве триггера аллергической реакции выступают факторы, которые, минуя стадию сенсибилизации,

ведут к образованию и выбросу вазоактивных веществ [1]. Классическим проявлением респираторной псевдоатопии является астматическая триада (АТ): полипозный риносинусит (ПРС), непереносимость ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, инициирующих липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с образованием лейкотриенов, обладающих выраженным бронхokonстрикторным эффектом, с формированием бронхиальной астмы.

Слизистая оболочка полости носа является физиологическим барьером на пути проникновения различных аэрогенных факторов окружающей среды. Для нее характерен определенный состав микробиоты, который достаточно стабилен. Воспалительный процесс в области верхних отделов дыхательных путей развивается при воздействии вирулентного возбудителя и несостоятельности местных и общих защитных ресурсов организма. Результаты научных исследований содержат информацию о весьма скудном представительстве микроорганизмов начального отдела респираторного тракта, участвующих в формировании бактериальных ассоциаций [7]. Воспалительные процессы в носовой полости нарушают неспецифический барьер на пути проникновения аллергенов

и других поллютантов. Изменения микробиома можно рассматривать как индикатор дисбиоза респираторного тракта.

Цель настоящего исследования — дать сравнительную микробиологическую характеристику слизистой оболочки носа больных респираторной аллергией различного генеза и уровня поражения дыхательных путей.

Материалы и методы

Обследованы больные респираторной аллергией в возрасте от 23 до 51 года (средний возраст — $22,6 \pm 2,1$ лет) и практически здоровые добровольцы ($n = 120$), идентичные по полу и возрасту. В структуре патологии выделены: респираторная атопия, включающая в себя атопический риносинусит (АР, $n = 28$) и атопическую бронхиальную астму (АБА, $n = 28$), и респираторная псевдоатопия, включающая в себя ПРС ($n = 68$) и АТ ($n = 28$). Диагностика заболеваний проводилась при комплексной работе аллерголога-иммунолога и оториноларинголога. Были использованы стандартные общеклинические методы и методы специфической аллергологической диагностики (аллергологический анамнез, prick-тестирование с неинфекционными аллергенами, определение уровней общего и специфических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови методом ИФА).

Дизайн исследования: на первом этапе исследовали микробиом слизистой оболочки носа; на втором этапе изучили видовой состав бактерий рода *Staphylococcus*; на третьем этапе проведена сравнительная характеристика микрофлоры слизистой оболочки носа в зависимости от генеза респираторной аллергии и уровня поражения респираторного тракта.

При взятии образцов материала для исследования микробиома слизистой оболочки носа использовались стерильные тупферы с коммерческой транспортной средой Эймса. Выделение микроорганизмов проводили на питательных дифференциально-диагностических средах: желточно-солевом агаре (ЖСА), агаре Эндо и энтерококк-агаре. В качестве основы ЖСА использовали элективный солевой агар. По прописи готовили 1,8–2% агар, рН 7,2–7,4. К расплавленному и охлажденному до 45–50°C агару, соблюдая правила асептики, добавляли 20% щелочной взвеси (асептически извлеченный из яйца желток взбалтывали с 200 мл изотонического раствора хлорида натрия), смешивали тщательно агар с желточной взвесью, разливали по 20 мл в чашки Петри. Посев проводили секторным методом: чашку делили на 4 сектора; в первом секторе делали площадку с ватного тампона и засеивали четырьмя штрихами во второй сектор; прожигали петлю и засеивали четырьмя

штрихами в третий сектор; прожигали петлю и засеивали четырьмя штрихами в четвертый сектор. Засеянные среды инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 часов. Подсчет микроорганизмов проводили по расчетной таблице. Выросшие изоляты пересеивали на скошенный мясопептонный агар и питательный полужидкий агар (0,4%) для получения чистых культур и изучения признаков, используемых при идентификации. О чистоте культуры судили с помощью визуального и микроскопического контроля.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0. Изучаемая выборка описана с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Нормальность распределения подтверждена методом Колмогорова–Смирнова. Статистически значимые различия между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез меньше или равен 0,05.

Результаты

На первом этапе был изучен видовой состав микрофлоры слизистой оболочки носа при риносинуситах различного генеза (АР и ПРС): *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* (табл. 1).

При АР показатель содержания условно-патогенных микроорганизмов находился в пределах референсных интервалов, за исключением *Haemophilus influenzae*, количество которых статистически значимо выше, чем в группе контроля. Кроме того, в группе больных АР на слизистой оболочке носа обнаружены бактерии *Streptococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, которые не выявлены в группе контроля.

При ПРС содержание КОЕ *Streptococcus pneumoniae* статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. При этом такие возбудители, как *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, которые были обнаружены при АР, при ПРС, как и в группе контроля, отсутствовали (табл. 1).

На втором этапе изучили видовой состав бактерий рода *Staphylococcus*, выделенных со слизистой оболочки носа при АР и ПРС (табл. 2). Показана статистически значимо высокая численность штаммов *Staphylococcus aureus*, относящихся к коагулазопозитивным стафилококкам, в группе АР по сравнению с группой контроля (табл. 2). При этом частота встречаемости и ко-

Таблица 1. Показатели видового состава микрофлоры слизистой оболочки носа при atopическом и полипозном риносинусите, Me (C₂₅–C₇₅)Table 1. Indicators of the species composition of the microflora of the nasal mucosa with atopic and polypoid rhinosinusitis, Me (C₂₅–C₇₅)

Показатели, КОЕ/мл Parameters, CFU/ml	Контроль Control	АР AR	ПРС PRS
	1 N = 209	2 N = 28	3 N = 68
<i>S. pneumoniae</i>	1000 (0–1000)	8000 (100–2500)	2 500 000 (10 000–3 000 000) P ₁ = 0,012
<i>S. haemolyticus</i>	0	1500 (1000–2000) P ₁ < 0,001	10 000 (1000–15 000)
<i>E. faecium</i>	0	1000 (10–5005) P ₁ < 0,001	0
<i>E. faecalis</i>	0	1000 (10–10 000) P ₁ < 0,001	0
<i>M. catarrhalis</i>	1000 (0–1000)	10 000 (100–15 000)	15 000 (1000–42 000)
<i>H. influenzae</i>	0	280 000 (1200–300 000) P ₁ < 0,001	0

Примечание. Статистически достоверные различия: P₁ — с группой контроля.Note. Statistically significant differences: P₁ — vs. control group.

личество коагулазонегативных стафилококков статистически значимо достоверно выше относительно группы контроля. Выявлено большое видовое разнообразие микроорганизмов, относящихся к роду *Staphylococcus*: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. cohnii*, *S. capitis*, *S. hyicus*. Представляет интерес наличие на слизистой оболочке носа *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. cohnii*, *S. capitis*, *S. hyicus* при АР, тогда как в группе ПРС обнаруживаются *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. capitis*. В группе контроля штаммов таких видов, как *S. capitis* и *S. hyicus*, не выявлено.

На третьем этапе определен состав микроорганизмов рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* и дана сравнительная характеристика микрофлоры слизистой оболочки носа больных респираторной аллергией различного генеза и уровня поражения респираторного тракта (табл. 3).

Особенностями изменения состава условно-патогенной микрофлоры при риносинуситах, независимо от генеза аллергического воспаления, установлено статистически значимо высокое содержание общей микробной флоры в группе АР и ПРС относительно группы контроля,

Таблица 2. Показатели видового состава бактерий рода *Staphylococcus*, выделенных со слизистой оболочки носа при atopическом и полипозном риносинусите, Me (C₂₅–C₇₅)Table 2. Parameters of the genus *Staphylococcus* species composition isolated from the nasal mucosa with atopic and polypous rhinosinusitis, Me (C₂₅–C₇₅)

Показатели, КОЕ/мл Parameters, CFU/ml	Контроль Control	АР AR	ПРС PRS
	1 N = 209	2 N = 28	3 N = 68
<i>S. aureus</i>	200 (0–200)	15 500 (40–17 000) P ₁ < 0,001	52 550 (100–500 000)
<i>S. epidermidis</i>	1000 (100–100 000)	10 000 (1000–10 000) P ₁ < 0,001	5000 (1000–100 000) P ₁ = 0,021
<i>S. haemolyticus</i>	100 (10–100)	10 000 (100–100 000) P ₁ = 0,039	55 000 (7500–2 550 000) P ₁ = 0,023
<i>S. hominis</i>	5505 (100–11 000)	300 (90–10 000) P ₁ = 0,029	750 000 (500 000–1 000 000) P ₂ = 0,029
<i>S. cohnii</i>	10 000 (10 000–10 000)	10 000 (1000–100 000)	0
<i>S. capitis</i>	0	10 000 (5500–205 000)	1000 (1000–1000)
<i>S. hyicus</i>	0	5500 (1000–10 000)	0

Примечание. Статистически достоверные различия: P₁ — с группой контроля, P₂ — с группой АР.Note. Statistically significant differences: P₁ — vs. control group, P₂ — vs. AR group.

Таблица 3. Состав микрофлоры слизистой оболочки носа при различном генезе аллергического воспаления и уровне поражения респираторного тракта, Ме (C₂₅–C₇₅)Table 3. The microbial composition of the nasal mucosa with different genesis of allergic inflammation and level of respiratory tract damage, Me (C₂₅–C₇₅)

Показатели, КОЕ/мл Parameters, CFU/ml	Контроль Control	ПРС PRS	АТ AT	АР AR	АБА ABA
	1 N = 209	2 N = 68	3 N = 28	4 N = 28	5 N = 28
<i>Staphylococcus spp.</i>	10 000 (1000–10 110)	516 000 (20 000–863 000) P ₁ < 0,001	1 000 000 (500 000– 50 000 000) P ₁ < 0,001	100 000 (52 500– 25 050 000) P ₁ = 0,05	5 000 000 (1 000 000– 100 000 000) P ₁ < 0,001
<i>Streptococcus spp.</i>	1000 (550–1000)	1 000 000 (500 000– 8 000 000) P ₁ < 0,001	500 000 (50 000– 50 000 000) P ₁ < 0,001	50 050 000 (100 000– 100 000 000) P ₁ = 0,03	100 000 000 (10 000 000– 500 000 000) P ₁ < 0,001
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (0–0)	0(0–0)	1000 (1000–1000) P _{1,2} < 0,001	5050 (100–10 000) P _{1,2} < 0,001	50 000 (10 000–500 000) P _{1,2,3} < 0,001
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	1000 (100–10 000)	100 000 (100 000–100 000) P ₁ < 0,001	10 000 (1000–500 000)	27 500 000 (5 000 000– 50 000 000) P _{1,2} = 0,02	27 500 000 (1 000 000– 50 000 000) P ₁ < 0,001
Общее количество Total amount	15 780 (1000–20 800)	2 183 250 (1 046 600– 6 148 500) P ₁ < 0,001	2 104 000 (1 011 000– 100 000 000) P ₁ < 0,001	102 605 050 (5 200 100– 200 010 000) P ₁ = 0,02	278 006 000 (105 001 000– 51 100 000) P ₁ < 0,001

Примечание. Статистически достоверные различия: P₁ — с группой контроля, P₂ — с группой ПРС, P₃ — с группой АТ, P₄ — с группой АР.
Note. Statistically significant differences: P₁ — vs. control group, P₂ — vs. PRS group, P₃ — vs. AT group, P₄ — vs. AR group.

превышающее 10⁶ КОЕ/мл. В частности, при АР и ПРС было обнаружено статистически значимо высокое содержание микроорганизмов, принадлежащих к родам *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterobacteriaceae* (превышает 10³), по сравнению с группой контроля.

При бронхиальной астме, независимо от генеза аллергического воспаления, установлено статистически значимо высокое содержание общей микробной флоры, превышающее 10⁶ КОЕ/мл. Определено статистически значимое высокое содержание микроорганизмов рода *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterococcus* при АБА и АТ на слизистой оболочке носа относительно группы контроля. При этом в группе АБА концентрация семейства *Enterococcus* статистически значимо выше, чем в группе АТ.

Общей особенностью микробного пейзажа слизистой оболочки носа при респираторной атопии, независимо от уровня аллергического воспаления респираторного тракта (АР и АБА), является статистически значимо высокое содержание всех исследуемых микроорганизмов (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*) и, соответственно, общего количества микробной флоры относительно группы контроля.

При респираторной псевдоатопии, независимо от уровня поражения респираторного тракта, определена статистически значимо высокая

концентрация *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* и общего количества микробной флоры относительно группы контроля.

При ПРС определено статистически значимо высокое содержание микроорганизмов рода *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* и *Enterobacteriaceae spp.* относительно группы контроля. Микроорганизмов рода *Enterococcus* при ПРС, как и в группе контроля, не обнаружено, тогда как при АТ на слизистой оболочке носа их концентрация статистически значимо выше, чем в группе контроля.

В группе больных АТ определена статистически значимо высокая концентрация *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* относительно группы контроля.

Обсуждение

Проведенное нами исследование выявило качественные и количественные изменения состава назальной микробиоты при различных клинико-патогенетических вариантах респираторной аллергии. Факты дисбиоза слизистой оболочки носа при аллергических заболеваниях респираторного тракта встречаются и в литературе. При этом результаты достаточно противоречивы, есть данные как об увеличении, так и об уменьшении количества условно-патогенной микрофлоры [2, 9, 16].

В настоящем исследовании продемонстрированы как общие, так и специфические изменения состава микробной флоры слизистой оболочки носа в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта.

Так, общей особенностью дисбиоза при аллергических риносинуситах, независимо от генеза воспаления (АР и ПРС), является наличие микроорганизмов рода *Staphylococcus*, таких как *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*. Состав микроорганизмов, обитающих на слизистой оболочке носа, уже при минимальных отклонениях может являться маркером дисбиотических изменений. Изучение других родов микроорганизмов установило статистически значимо высокое содержание *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterobacteriaceae* (превышает 10^3) при АР и ПРС по сравнению с группой контроля.

Для бронхиальной астмы, независимо от генеза аллергического воспаления, определено статистически значимо высокое содержание микроорганизмов рода *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterococcus* относительно группы контроля.

Таким образом, специфичным для респираторной атопии является численное преобладание всех изучаемых микроорганизмов относительно группы контроля. Эти результаты совпадают с большим количеством исследований, описывающих важную роль дисбиоза слизистых оболочек носа в патогенезе аллергических заболеваний [3, 12, 17, 18, 22]. Дисбиоз дыхательных путей может быть как следствием напряженного иммунитета, так и вероятным фактом бактериальной сенсibilизации. Изученные нами микроорганизмы относятся к условно-патогенной микрофлоре, поэтому увеличение их численности является дисбиотическим изменением слизистой оболочки носа и может быть следствием нарушения как системного, так и местного иммунитета.

При псевдоатопии, независимо от уровня поражения респираторного тракта (ПРС и АТ), обнаружен дисбиоз вследствие высокой концентрации микроорганизмов *Staphylococcus*, *Streptococcus* и общего количества микробной флоры по сравнению с группой контроля. Отличительной особенностью при респираторной псевдоатопии стало более высокое содержание *Enterococcus* при АТ, чем при ПРС. Есть факты, свидетельствующие о мукозальном дисбактериозе: увеличение количества условно-патогенной микрофлоры при ПРС, в частности повышение концентрации семейств *Staphylococcus* и *Streptococcus* [4, 11, 21, 24].

Проведенная нами сравнительная микробиологическая характеристика слизистой оболочки носа при различных клинко-патогене-

тических вариантах респираторной аллергии показала численное преобладание условно-патогенной микрофлоры при АР по сравнению с ПРС и группой контроля.

При АР на слизистой оболочке носа наблюдается выраженное увеличение содержания изучаемой микрофлоры по сравнению с ПРС. При этом в группе ПРС, несмотря на обеднение видового состава бактерий рода *Staphylococcus*, концентрация штаммов *S. hominis* была значительно выше по сравнению с таковой в группе АР (табл. 2).

При бронхиальной астме, в зависимости от генеза аллергического воспаления, также определены характерные особенности. Микроорганизмы рода *Enterococcus* при АБА обнаруживаются статистически значимо чаще, чем при АТ. Согласно данным литературы, эти бактерии обладают сенсibilизирующей активностью и могут инициировать аллергическое воспаление [5, 14].

При АР значительно увеличено количество условно-патогенной микрофлоры по сравнению с группой контроля. По данным литературы, семейство *Enterobacteriaceae* относят к микроорганизмам с нерегулярным присутствием в носовой полости [25].

В группе ПРС показано нарушение микробного пейзажа слизистой оболочки носа за счет возрастания КОЕ бактерий семейства *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Enterobacteriaceae*, а также общего числа микробной флоры. Вышеуказанные микроорганизмы являются представителями нормофлоры слизистой оболочки носа, но их суммарное количество не должно превышать 10^3 КОЕ/мл. В литературе есть информация об увеличении количества условно-патогенной микрофлоры при ПРС, в частности о повышении концентрации семейств *Staphylococcus* и *Streptococcus* [6, 8, 10, 13].

При АТ определено увеличение содержания бактерий семейства *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* и общего количества микробной флоры.

Значимое увеличение содержания всех исследуемых бактерий по сравнению с группой контроля при АБА согласуется с мнением ученых о выраженных дисбактериозах при atopических заболеваниях [15, 20]. Интересен тот факт, что количество бактерий рода *Enterococcus* при АБА статистически значимо выше, чем во всех исследуемых группах, включая группу контроля.

Проведенная нами сравнительная микробиологическая характеристика аллергических заболеваний респираторного тракта показала, что при АБА отмечаются наиболее выраженные изменения назальной микробиоты.

В группе ПРС и АТ общее количество микробной флоры составляет более 10^6 КОЕ/мл, а в группах псевдоатопии превышает 10^8 КОЕ/

мл. Однако общее количество микробной флоры статистически значимо выше при АТ и АБА по сравнению с риносинуситом соответствующей этиологии. Увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов может свидетельствовать о более выраженных иммунологических изменениях при атопии (АР, АБА) в отличие от псевдоатопии (ПРС, АТ).

Таким образом, при атопии установлено преобладание условно-патогенных микроорганизмов по сравнению с псевдоатопией.

Полученные нами результаты исследования можно расценить как явления дисбактериоза, наступившего вследствие снижения местного и системного иммунитета из-за трофических нарушений слизистой оболочки носа. Микробный пейзаж слизистой оболочки носа в норме скуднее, чем пейзаж зева, поэтому любые, даже минимальные отклонения могут быть признаком дисбиоза, влекущим более серьезные проблемы со стороны макроорганизма [27].

Итак, при респираторной атопии (АР и АБА) определено доминирование условно-патогенных микроорганизмов по сравнению с респираторной псевдоатопией (ПРС и АТ).

При АР показано более высокое содержание семейства *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* и низкое количество *Staphylococcus hominis*, чем при ПРС. При АБА увеличена концентрация *Enterococcus* в отличие от АТ и АР. Увеличение численности бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* на слизистой оболочке носа характеризует дисбактериоз, акцентируя важную роль этих семейств в запуске аллергического воспаления респираторного тракта атопического генеза. Отличительной межгрупповой особенностью изученных нами клинико-патогенетических вариантов респираторной аллергии является большая концентрация семейства *Enterobacteriaceae* при АР по сравнению с ПРС и микроорганизмов рода *Enterococcus* в группе АБА по сравнению с группой АТ. Таким образом, можно сделать вывод, что при аллергическом риносинусите (АР, ПРС) и бронхиальной астме (АБА, АТ) имеет место выраженный дисбактериоз за счет увеличения условно-патогенной флоры на слизистой оболочке носа по сравнению с группой контроля.

Список литературы/References

1. Адо А.Д. Общая аллергология. М.: Медицина, 1978. 620 с. [Ado A.D. General allergology. Moscow: Medicine, 1978. 620 p. (In Russ.)]
2. Батуро А.П., Романенко Э.Е., Леонова А.Ю., Ярцева А.С., Савлевич Е.Л., Мокроносова М.А. Доминирование *staphylococcus aureus* в микробиоценозе полости носа у детей и взрослых с инфекционным и аллергическим ринитом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2015. № 1. С. 72–74. [Baturо A.P., Romanenko E.E., Leonova A.Y., Yartseva A.S., Savlevich E.L., Mokronosova M.A. The dominance of staphylococcus aureus in the microbiocenosis of the nasal cavity in children and adults with infectious and allergic rhinitis. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2015, no. 1, pp. 72–74. (In Russ.)]
3. Винникова Н.В. Особенности микрофлоры полости носа больных полипозным риносинуситом // Российская ринология. 2015. Т. 23, № 1. С. 13–15. [Vinnikova N.V. Features of the microflora of the nasal cavity of patients with polypous rhinosinusitis. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2015, vol. 23, no. 1, pp. 13–15. (In Russ.)]
4. Добрецов К.Г., Макаревич С.В. Роль стафилококков в развитии хронического полипозного риносинусита // Российская ринология. 2017. Т. 25, № 1. С. 36–40. [Dobretsov K.G., Makarevich S.V. The role of staphylococci in the development of chronic polypous rhinosinusitis. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*, 2017, vol. 25, no. 1, pp. 36–40. (In Russ.)]
5. Захарова И.Н., Касьянова А.Н., Климов Л.П., Курьянинова В.А., Симакова М.А., Дедикова О.В., Кольцов К.А. Микробиом респираторного тракта: что известно сегодня? // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018. Т. 4. С. 10–17. [Zakharova I.N., Kasyanova A.N., Klimov L.P., Kuryaninova V.A., Simakova M.A., Dedikova O.V., Koltsov K.A. Microbiome of the respiratory tract: what is known today? *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Pediatrics. Annex to Consilium Medicum*, 2018, vol. 4, pp. 10–17. (In Russ.) doi: 10.26442/24138460.2018.4.180129]
6. Коленчукова О.А., Смирнова С.В., Савченко А.А. Микробиоценоз слизистой оболочки носа и риносинуситы. Красноярск: Издательство КрасГМУ, 2011. 220 с. [Kolenchukova O.A., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Microbiocenosis of the nasal mucosa and rhinosinusitis. *Krasnoyarsk: Publishing House of Krasnoyarsk State Medical University*, 2011. 220 p. (In Russ.)]
7. Мельник А.М., Воронов А.В., Дворянчиков В.В., Исаченко В.С., Ачба Р.Р. Состояние микрофлоры полости носа при полипозном риносинусите // Российская оториноларингология. 2017. Т. 1, № 86. С. 73–82. [Melnik A.M., Voronov A.V., Dvoryanchikov V.V., Isachenko V.S., Achba R.R. The state of the microflora of the nasal cavity with polypous rhinosinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2017, vol. 1, no. 86, pp. 73–82. (In Russ.)]
8. Пухаева М.О., Галуева З.Р., Михайлиди Е.Ф. Микробный биоценоз при аллергическом рините у детей // Альманах мировой науки. 2017. Т. 5, № 20. С. 21–22. [Pukhaeva M.O., Galueva Z.R., Mikhailidi E.F. Microbial biocenosis in allergic rhinitis in children. *Almanakh mirovoy nauki = Almanac of Science Global*, 2017, vol. 5, no. 20, pp. 21–22. (In Russ.)]
9. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О. Биргера. М.: Медицина, 1982. 159 с. [Handbook of microbiological and virological research methods. Ed. by M.O. Birger. Moscow: Medicine, 1982. 159 p. (In Russ.)]
10. Темникова И.В., Онучина Е.В., Субботина М.В. Мукоцилиарный транспорт и микробиота полости носа, околоносовых пазух при хроническом риносинусите, ассоциированном с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2016. Т. 1, № 3 (109). С. 78–81. [Temnikova I.V., Onuchina E.V., Subbotina M.V. Mucociliary transport and microbiota of the nasal cavity, paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis associated with gastroesophageal reflux disease. *Bulleten Vostochno-*

- Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2016, vol. 1, no. 3 (109), pp. 78–81. (In Russ.)]*
11. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Голубева В.И., Тимчик В.Г., Негруца К.В., Разумовская Т.С., Александрин В.А., Крякунов К.Н. К вопросу о роли бактерий у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15, № 6. С. 65–78. [Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Golubeva V.I., Timchik V.G., Negrutca K.V., Razumovskaya T.S., Aleksandrin V.A., Kryakunov K.N. To the question of the role of bacteria in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergological Journal, 2018, vol. 15, no. 6, pp. 65–78. (In Russ.)]*
 12. Федосенко С.В., Огородова Л.М., Карнаушкина М.А., Куликов Е.С., Деев И.А., Кириллова Н.А. Роль сообщества микроорганизмов дыхательных путей в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13, № 1. С. 153–160. [Fedosenko S.V., Ogorodova L.M., Karnauzhkina M.A., Kulikov E.S., Deev I.A., Kirillova N.A. The role of the community of microorganisms of the respiratory tract in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Biulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 153–160. (In Russ.)]*
 13. Anderson M., Stokken J., Sanford T., Aurora R., Sindwani R. A systematic review of the sinonasal microbiome in chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy, 2016, vol. 30, no. 3, pp. 161–166. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4320*
 14. Carr T.F., Alkatib R., Kraft M. Microbiome in mechanisms of asthma. *Clin. Chest Med., 2019, vol. 40, no. 1, pp. 87–96. doi: 10.1016/j.ccm.2018.10.006*
 15. Chalermwatanachai T., Velásquez L.C., Bachert C. The microbiome of the upper airways: focus on chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J., 2015, vol. 8, no. 1: 3. doi: 10.1186/s40413-014-0048-6*
 16. Durack J., Lynch S.V., Nariya S., Bhakta N.R., Beigelman A., Castro M., Dyer A.M., Israel E., Kraft M., Martin R.J., Mauger D.T., Rosenberg S.R., Sharp-King T., White S.R., Woodruff P.G., Avila P.C., Denlinger L.C., Holguin F., Lazarus S.C., Lugogo N., Moore W.C., Peters S.P., Que L., Smith L.J., Sorkness C.A., Wechsler M.E., Wenzel S.E., Boushey H.A., Huang Y.J.; National Heart, Lung and Blood Institute's "AsthmaNet". Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J. Allergy Clin. Immunol., 2017, vol. 140, no. 1, pp. 63–75. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.055*
 17. Fazlollahi M., Lee T.D., Andrade J., Oguntuyo K., Chun Y., Grishina G., Grishin A., Bunyavanich S. The nasal microbiome in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol., 2018, vol. 142, no. 3, pp. 834–843. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.020*
 18. Frati F., Salvatori C., Incorvaia C., Bellucci A., Di Cara G., Marcucci F., Esposito S. The Role of the microbiome in asthma: the gut–lung axis. *Int. J. Mol. Sci., 2018, vol. 20, no. 1: 123. doi: 10.3390/ijms20010123*
 19. Giavina-Bianchi P., Aun M.V., Takejima P., Kalil J., Agondi R.C. United airway disease: current perspectives. *J. Asthma Allergy, 2016, vol. 9, pp. 93–100. doi: 10.2147/JAA.S81541*
 20. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol. Int., 2008, vol. 57, no. 1, pp. 1–10.*
 21. Huang Y.J., Nariya S., Harris J.M., Lynch S.V., Choy D.F., Arron J.R., Boushey H. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *J. Allergy Clin. Immunol., 2015, vol. 136, pp. 874–884.*
 22. Jason L.P., Galeb A.A., Curtis H. The healthy human microbiome. *Genome Med., 2016, vol. 8: 51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y*
 23. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat. Immunol., 2017, vol. 18, no. 10, pp. 1076–1083. doi: 10.1038/ni.3829*
 24. Marsh R.L., Nelson M.T., Pope C.E., Leach A.J., Hoffman L.R., Chang A.B., Smith-Vaughan H.C. How low can we go? The implications of low bacterial load in respiratory microbiota studies. *Pneumonia (Nathan), 2018, vol. 10: 7. doi: 10.1186/s41479-018-0051-8*
 25. Mitchell A.B., Glanville A.R. The human respiratory microbiome: implications and impact. *Semin. Respir. Crit. Care Med., 2018, vol. 39, no. 2, pp. 199–212. doi: 10.1055/s-0037-1617441*
 26. Salzano F.A., Marino L., Salzano G., Botta R.M., Cascone G., D'Agostino Fiorenza U., Selleri C., Casolaro V. Microbiota composition and the integration of exogenous and endogenous signals in reactive nasal inflammation. *J. Immunol. Res., 2018, vol. 2018: 2724951. doi: 10.1155/2018/2724951*
 27. Teo S.M., Mok D., Pham K., Kusel M., Serralha M., Troy N., Holt B.J., Hales B.J., Walker M.L., Hollams E., Bochkov Y.A., Grindle K., Johnston S.L., Gern J.E., Sly P.D., Holt P.G., Holt K.E., Inouye M. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe, 2015, vol. 17, no. 5, pp. 704–715. doi: 10.1016/j.chom.2015.03.008*

Авторы:

Лазарева А.М., к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия;

Смирнова С.В., д.м.н., профессор, руководитель научного направления НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия;

Коленчукова О.А., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленного подразделения ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия.

Authors:

Lazareva A.M., PhD (Medicine), Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Smirnova S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Scientific Direction of the Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Kolenchukova O.A., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular–Cell Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation.