

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.В. Шабалдин^{1,2}, Е.В. Шабалдина¹, А.С. Симбирцев³

¹ ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия

² ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

³ ФГБУП НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Исследования метагенома верхних отделов респираторного тракта у детей показали присутствие пяти основных бактериальных филумов: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*. Выявлены популяционные различия в распределении удельных весов выше перечисленных филумов, но с обязательным доминированием *Firmicutes*. Доказана роль факторов окружающей среды и времени года на представительство в этих биотопах филумов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*. Рецидивирующие респираторные инфекции, гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца, секреторные средние отиты у детей ассоциированы с носительством *Haemophilus (H.) parainfluenzae*, *H. paraphrohaemolyticus*, *Gemella (G.) haemolysans*, *G. morbillorum*, *G. sanguinis*, *Streptococcus (S.) pneumoniae*, *S. pseudopneumoniae*, *S. intermedius*, *S. agalactiae*.

Ключевые слова: дисбиоз верхних дыхательных путей, бактериальные филумы, гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца.

FEATURES OF THE MICROBIOME OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES

Shabaldin A.V.^{a,b}, Shabaldina E.V.^a, Simbirtsev A.S.^c

^a Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russian Federation

^b Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

^c State Research Institute of Highly Pure Biopreparations FMBA of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Studies of the metagenome of the upper respiratory tract in children showed the presence of five major bacterial phyla: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* and *Fusobacteria*. Were revealed population differences in the distribution of weights of the above listed phyla, but subject to the dominance of the *Firmicutes*. Proved the role of environmental factors and time of year for representation in these biotopes of the phyla: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*. Recurrent respiratory infections, hypertrophy of the tonsils of the lymphoid pharyngeal ring, secretory middle ear infections in children is associated with carriage of *Haemophilus (H.) parainfluenzae*, *H. paraphrohaemolyticus*, *Gemella (G.) haemolysans*, *G. morbillorum*, *G. sanguinis*, *Streptococcus (S.) pneumoniae*, *S. pseudopneumoniae*, *S. intermedius*, *S. agalactiae*.

Key words: dysbiosis of the upper respiratory tract, bacterial phyla, hypertrophy of the tonsils of the lymphoid pharyngeal ring.

Адрес для переписки:

Шабалдин Андрей Владимирович
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6,
ФГБНУ НИИ комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний.
Тел.: (3842) 39-64-29 (служебн.); 8 951 163-90-11 (моб.).
E-mail: weit2007@ya.ru

Contacts:

Andrey V. Shabaldin
650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6,
Scientific Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases.
Phone: +7 (3842) 39-64-29 (office); +7 951 163-90-11 (mobile).
E-mail: weit2007@ya.ru

Библиографическое описание:

Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Симбирцев А.С. Особенности микробиома верхних отделов респираторного тракта у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 4. С. 341–349. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-341-349

Citation:

Shabaldin A.V., Shabaldina E.V., Simbirtsev A.S. Features of the microbiome of the upper respiratory tract in children with recurrent respiratory diseases // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 341–349. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-341-349

© Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Симбирцев А.С., 2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-341-349>

Микробиом респираторного тракта у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца продолжает активно изучаться [20]. Современные методы высокопродуктивного секвенирования и наличие открытых баз данных микроорганизмов (NCBI/BLAST) позволяют расширить представления о вкладе облигатных анаэробных бактерий в формирование данного микробиоценоза.

Dickson R.P. (2014) акцентирует внимание на том, что воспаление при хронических заболеваниях респираторного тракта активно поддерживается дисбиотическими нарушениями на его слизистых оболочках, и обозначает это состояние как «Dysbiosis-Inflammation Cycle» [24]. Особое значение автор вкладывает в цикличность процесса (своеобразного замкнутого патологического круга), где дисбиоз поддерживает воспаление, а воспаление — дисбиоз, что в итоге выражается в пролонгации локального воспаления. Соответственно пролонгированное воспаление на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и в миндалинах лимфоидного глоточного кольца будет клинически проявляться хроническим ринитом, риносинуситом, отитом, аденоидными вегетациями, гипертрофией небных миндалин, хроническим тонзиллофарингитом, ларингитом, бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью [17, 24, 25, 40]. Эта патология доминирует в диспансерной группе часто и длительно болеющих детей (ЧБД) [1, 4, 7]. Доказано, что повторяющиеся респираторные инфекции также ассоциированы с изменениями микробиома верхних дыхательных путей [48]. Можно предположить, что Dysbiosis-Inflammation Cycle является ключевым звеном патогенеза постоянно повторяющихся респираторных инфекций у детей, через которое может происходить трансформация рецидивирующих инфекционных заболеваний респираторного тракта в хронические заболевания ЛОР-органов и респираторного тракта.

Современные эпидемиологические исследования показали, что частота детей с постоянно рецидивирующими респираторными инфекциями остается высокой уже более 40 лет и находится в пределах 10–50% детей раннего и дошкольного возраста [5, 8].

С этих позиций поиск с помощью современных методов метагеномного анализа управляемых микробиологических факторов в микроэкологии респираторного тракта ребенка, через которые Dysbiosis-Inflammation Cycle был бы ингибирован, является приоритетной задачей современной педиатрической фармакологии [23, 34].

Учитывая выше сказанное, целью настоящей работы было изучение современных лите-

ратурных данных о таксономии микробиоты верхних дыхательных путей у здоровых детей, у детей с патологией респираторного тракта, а также оценка способов патогенного влияния на организм ребенка некоторых представителей микробиоты верхних дыхательных путей.

Для выполнения поставленной цели был проведен анализ литературных данных, посвященных микроэкологии верхних дыхательных путей у здоровых детей и у детей с респираторной патологией. Поиск литературных источников проводился по следующим ключевым словам и выражениям: dysbiosis, microbiome, inflammation, upper respiratory tract, adenoid hypertrophy, hypertrophic tonsils, 16S rRNA, fingerprinting of prokaryotic, pyrosequencing, а также их сочетания. Основными сайтами, через которые проводился поиск, были <https://scholar.google.ru> и <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Современные методы и подходы в исследовании микрофлоры верхних дыхательных путей

В современных исследованиях микробиома человека широко используется анализ переменных участков гена 16s rRNA [2, 3, 14]. Данный анализ проводится различными способами: высокопродуктивным секвенированием (high-throughput sequencing) с помощью различных методических подходов (Illumina, SOLiD, 454, Ion Torrent и другие), микрочиповой технологией, в основе которой лежит ДНК-ДНК гибридизация (DNA microarrays), фрагментным ДНК-анализом (PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism, Amplified Fragment Length Polymorphism, Random Amplification of Polymorphic DNA — PCR). Применяются также и косвенные методы оценки бактериального разнообразия (Denaturing Gel Electrophoresis, Single-strand conformation polymorphism analysis), позволяющие определить бактериальный фингерпринт в той или иной микроэкосистеме [3].

Нуклеотидные последовательности 16S рибосомальных РНК всех известных бактерий и архей общедоступны в открытых базах данных NCBI (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch&BLAST_SPEC=MicrobialGenomes).

Микрофлора верхних дыхательных путей у здоровых детей и при респираторной патологии

С 2008 г. запущен международный проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project — НМП), задачей которого явилось всестороннее изучение микробных сообществ

в различных участках тела человека с помощью современных методов метагеномного анализа (<http://hmpdacc.org/overview/about.php>). Авторы проекта планируют получить беспрецедентную информацию о сложности микробных сообществ. В рамках этого проекта был проведен метагеномный анализ (более 1 млн секвенированных) отделяемого носа и глотки здоровых индивидуумов. Показано доминирование 5 основных бактериальных филумов (типов): *Firmicutes* (44%), *Proteobacteria* (41%), *Bacteroidetes* (11%), *Actinobacteria* (3%) и *Fusobacteria* (около 1%) [16].

Исследования Gao Zh. (2014) выявили, что доминирующим филумом в носоглоточном биотопе у здоровых индивидуумов являются *Bacteroides* (48%) и *Firmicutes* (32%), а на *Proteobacteria* приходится не более 10% [27].

На сопоставимость удельных весов *Bacteroides* (10–22%) и *Proteobacteria* (15–31%), с одной стороны, и доминирование *Firmicutes* (35–65%) в микробиоценозе носоглотки у здоровых людей, с другой, указывают и консорциумные исследования в Европейских странах [47].

Сравнительные исследования метагенома носоглотки здоровых детей выявили некоторые отличия от взрослых индивидуумов по распределению удельных весов основных бактериальных типов: *Proteobacteria* (64%), *Firmicutes* (21%), *Bacteroidetes* (11%), *Actinobacteria* (3%) и *Fusobacteria* (1,4%) [46]. Авторы считают, что микробиом верхних дыхательных путей изменяется с возрастом, в том числе и за счет увеличения гетерогенности родов [46].

Исследования микробиоценоза носа и глотки у детей показали следующее таксономическое распределение в классификационной цепочке тип-класс-порядок-семейство-род: филум — *Bacteroidetes*, класс — *Bacteroidia*, порядок — *Bacteroidales*; филум — *Firmicutes*, класс — *Bacilli*, порядки: *Bacillales*, *Lactobacillales*, *Staphylococcaceae*, класс — *Clostridia*, порядок — *Clostridiales*, семейство — *Peptococcaceae* и род — *Desulfotomaculum*, а также семейство — *Clostridiaceae* и род — *Clostridium*, класс — *Mollicutes*, порядок — *Mycoplasmatales*, семейство — *Mycoplasmataceae* и род — *Mycoplasma*; филум — *Proteobacteria*, класс — *Gammaproteobacteria*, различные порядки и семейства родов: *Chromatium*, *Ectothiorhodospira*, *Beggiatoa*, *Legionella*, *Pseudomonas*, *Azotobacter*, *Vibrio*, *Escherichia*, *Proteus*, *Salmonella*; филум — *Actinobacteria*, класс — *Actinobacteria*, различные порядки и семейства родов: *Micrococcus*, *Arthrobacter*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Streptomyces*, *Frankia*, *Bifidobacterium*; филум — *Fusobacteria*, класс — *Fusobacteria*, порядок — *Fusobacteriales*, семейство — *Fusobacteriaceae* и род — *Fusobacterium* [18].

В основных бактериальных филумах *Bacteroides* и *Firmicutes* верхних отделов респираторного тракта детей выявлено доминирование

следующих родовых представителей: *Prevotella*, *Veillonella* и *Streptococcus* [46]. Кроме того, у здоровых детей может обнаруживаться филум *Chlamydiae*, класс *Chlamydiae*, семейство *Chlamydiaceae*, род *Chlamydia* [42].

Показан феномен сезонной микроэкологической динамики. Так, выявлено, что с осени к весне в носоглотке у здоровых детей удельный вес *Proteobacteria* меняется с 71 на 51%; *Fusobacteria* — с 14 на 2%, а *Bacteroidetes* — с 19 на 3%, в то время как удельный вес *Firmicutes* увеличивается с 45 до 85% [20].

Изучение бактериального разнообразия на гипертрофированной глоточной миндалине у детей с помощью мультиплексного пиросеквенирования V1-V2 гипервариабельных регионов гена 16S rRNA показало доминирование семи основных филумов: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Spirochaetes*, *Tenericutes*. У этих детей были выявлены новые таксоны (кандидаты в новые филумы) TM7 и SR1 [41]. Удельный вес основных филумов распределялся следующим образом: *Firmicutes* (45,4%), *Proteobacteria* (28,6%) и *Fusobacteria* (11,1%). Авторы отмечают, что 3,2% нуклеотидных последовательностей были не классифицированы, что может отражать новые бактериальные таксоны [41]. Идентифицированными оказались 94 рода различных бактерий, персистирующих на глоточной миндалине. Основными представителями были: *Streptococcus* (18,0%), *Staphylococcus* (14,7%), *Haemophilus* (11,2%), *Fusobacterium* (10,4%), *Moraxella* (5,7%), *Prevotella* (4,1%), *Gemella* (2,8%), *Neisseria* (2,7%), *Corynebacterium* (2,3%), *Granulicatella* (1,4%) и *Pseudomonas* (1,3%).

В то же время показано выраженное разнообразие соотношений различных филумов в биотопе глоточной миндалины у детей с ее гипертрофией. Проведенный кластерный анализ по распределению филумов в микроэкосистеме глоточной миндалины позволил выделить 5 кластеров. В первом кластере доминировали *Firmicutes*, во втором — соотношение *Firmicutes* и *Proteobacteria* было равным, в третьем — доминировали *Proteobacteria*, в четвертом — основными представителями глоточного биотопа были *Fusobacterium*, в пятом — соотношение этих трех филумов и филумов *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* было сопоставимо. О высоком разнообразии бактериального пейзажа на аденоидных вегетациях указывает показатель сходства микробиоты Чоу–Жаккарда [22]. Для аденоидных вегетаций он составил 0,26 (пределы 0–1,0).

Исследования назофарингеальной микробиоты у часто и длительно болеющих детей раннего возраста и у детей с острым синуситом в штате Висконсин (США) идентифици-

рвали 951 таксон из семейств *Rickenellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Pseudomonadaceae* и *Moraxellaceae*, а также несколько неклассифицированных представителей филума *Proteobacteria*. В этой работе было показано, что постоянно рецидивирующие респираторные инфекции связаны с уменьшением таксономического разнообразия назофарингеальной микробиоты, но ассоциаций этого преморбидного фона детей с конкретными таксонами не выявлено. В то же время для острого синусита у детей раннего возраста показана достоверная положительная ассоциация с *Moraxella nonliquefaciens* [43].

У детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и хроническим тонзиллитом в криптах небных миндалин доминировал род *Streptococcus* (*S.*) и следующие его виды: *S. pneumoniae*, *S. pseudopneumoniae*, *S. intermedius* — а также из группы пиогенных стрептококков: *S. pyogenes*, *S. agalactiae* и *S. dysgalactiae* subsp. *equisimil* [28, 39].

Показано, что у детей с хроническим тонзиллитом и/или гипертрофией небных миндалин, помимо пяти основных филумов (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Fusobacteriia*), появляется и шестой — *Spirochaetes* [29]. Более детальное таксономическое исследование выявило 12 основных родов характерных для детей с хроническим тонзиллитом и/или гипертрофией небных миндалин: *Actinomyces*, *Rothia*, *Streptococcus*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Johnsonella*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Neisseria* и *Haemophilus*. В этой работе было показано, что у детей с хроническим тонзиллитом и гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца выявлялись следующие виды бактерий: *Haemophilus* (*H.*) *haemolyticus*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. paraphrohaemolyticus*, *Gemella* (*G.*) *haemolysans*, *G. morbillorum*, *G. sanguinis*. Причем у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца уровень инфицирования крипт небных миндалин *H. parainfluenzae*, *H. paraphrohaemolyticus*, *G. haemolysans*, *G. morbillorum*, *G. sanguinis* был выше, чем у детей с хроническим тонзиллитом. Кроме того, у детей с хроническим тонзиллитом в биотопе крипт небных миндалин идентифицировали бактерии рода *Neisseria* (*N.*): *N. cineria*, *N. flavescens* и *N. elongata/Kingella denitrificans* [29].

Исследование метагенома содержимого крипт миндалин лимфоидного глоточного кольца с помощью технологий high-throughput sequencing позволило обнаружить и некультивируемые бактерии в этом биотопе у детей с их гипертрофией: *Porphyromonas genomospecies PAJ1*, *Tannerella genomospecies TAJ1*, *Abiotrophia genomospecies AAJ1*, *Fusobacterium genomospecies designated FAJ1* и *FAJ2* [29, 44].

Тем самым секвенирование метагенома глоточного биотопа вносит существенное дополнение о разнообразии факультативных и облигатных анаэробных бактерий у здоровых детей и детей с патологией лимфоидного глоточного кольца.

Особое значение в формировании дисбиоза верхних дыхательных путей и активации пролонгированного воспаления имеют и интегрированные вирусные геномы [33]. Анализ метагенома дыхательных путей у пациентов с рецидивирующей респираторной патологией с помощью ДНК-/РНК-препарации и 454-пиросеквенирования позволил выделить бактериальные, вирусные, аутосомные (принадлежащие человеку) и недифференцированные контиги [35]. Показано, что удельный вес выделенных вирусных контиг составляет более 40%, что сопоставимо с бактериальными. В то же время идентифицировать вирусные геномы с помощью NCBI/Blast удалось в 4% случаев. В расшифрованном вирусном контенте доминировали *Paramyxoviridae* (38%), далее *Picornaviridae* (31%) и *Orthomyxoviridae* (21%). В семействе *Paramyxoviridae* в 80% случаев выделялись человеческие респираторно-синцитиальные вирусы (hRSV), в семействе *Picornaviridae* доминировали риновирусы А (65%) и риновирусы С (35%), а в семействе *Orthomyxoviridae* 96% контиг были гомологичны геному вируса гриппа А [35]. Представленные результаты согласуются с данными других исследователей, посвященных вирусной составляющей метагенома дыхательных путей человека [26, 35].

Тем самым, интегрированные в метагеном дыхательных путей вирусы могут вносить существенное значение в поддержании воспаления и дисбиоза.

Механизмы формирования дисбиоза верхних дыхательных путей у детей и реализация патогенного влияния микробиоты на организм ребенка

Интеграция макроорганизма и микроорганизмов базируется на принципе саморегуляции, в основе которой лежат межклеточные контакты, в том числе бактериальных и аутосомных клеток. Между микробиомом и аутогеномом существуют тесные взаимосвязи, которые обозначаются как гено-метаболические сети, определяющие жизнедеятельность человека и микроорганизмов [6]. Особое значение микробиоты человека связано с эпигенетическим модулированием генетически детерминированных процессов [31, 47].

Микробиоценоз респираторного тракта формируется в перинатальный и неонатальный

периоды, в том числе и за счет приобретения микрофлоры родовых путей матери. Исследования сопоставимости микробиома носовых ходов новорожденных детей и их матерей с помощью амплификации гена бактериального шаперона-60 (срп60) показало наличие не более пяти общих для матерей и их детей родов из филумов *Actinobacteria*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* [38]. Причем авторы показали прогрессивное изменения микробиома носоглотки ребенка в течение первого года жизни. Кроме того было выявлено, что соотношение филумов и родов носоглоточного микробиома младенцев было наиболее близко к материнскому в двухмесячном возрасте. В этот период доминирующими филумами и родами были *Actinobacteria* (рода *Corynebacterium*, *Rhodococcus* и *Propionibacterium*); *Firmicutes* (основные рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Dolosigranulum* и *Veillonella*), и *Proteobacteria* (основной род *Moraxella*). Причем удельный вес рода *Dolosigranulum* в микробиоме носоглотки детей в этот период достигал 60%. Но к концу первого года жизни в носоглотке доминировал род *Staphylococcus* (46%).

Показано, что рождение детей методом кесарева сечения, недоношенность, трансплцентарные инфекции, длительное нахождение детей на аппарате искусственной вентиляции легких, применение антибиотиков в ранний неонатальный период, раннее искусственное вскармливание меняют микроэкологию носоглотки в сторону увеличения представителей условно-патогенной микрофлоры, а также к увеличению общего числа таксонов к концу первого года жизни, оцененных по метабеномному профилю [36, 45].

Исследователи, изучающие динамику в микробиоме носоглоточного биотопа у детей первого года жизни, отмечают прогрессивное увеличение в течение года представителей условно-патогенной микрофлоры *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [21, 38]. Причем только для *Staphylococcus aureus* показана положительная корреляция с материнским носоглоточным биотопом.

Кроме того, доказано, что геномы прокариот являются чрезвычайно динамичными в пределах одного вида за счет гибких, вспомогательных (чаще всего операционных) генов [6, 14]. Важное значение в формировании динамичности генома прокариот имеют такие генетические структуры как мобильные элементы, плазмиды, интегроны, профаги, CRISPR-локусы, различные регуляторные элементы. Причем данные генетические элементы могут переносить генетический материал, как внутри одной бактериальной клетки, так и от прокариоты к прокариоте и от прокариоты к эукариоте [6]. Генетическая мобильность прокариот, в том числе и за счет бак-

териально-вирусных и вирусно-вирусных фагов, может быть дополнительным условием формирования дисбиоза верхних дыхательных путей у детей в постнатальном периоде [37].

Представители рода *Staphylococcus*, семейства *Staphylococcaceae* (класс *Bacilli*, филум *Firmicutes*) имеют ряд факторов патогенности: адгезины (взаимодействия со слизистой), капсула (защита от фагоцитоза), белок А (неспецифическое связывание Fc-фрагмента молекул IgG, свойства суперантигена), ферменты — β -лактамаза, коагулаза (образование фибриновой пленки, защищающей микроорганизм), а также гиалуронидаза, дезоксирибонуклеаза, фибринолизин, стафилокиназа [32]. Антигенам стафилококка присуща еще одна характерная способность — либерация гистамина. Наличие у представителей семейства *Staphylococcaceae* суперантигенов и способности к либерации гистамина является основой для развития аллергического воспаления.

Другие представители транзитной микрофлоры носоглоточного биотопа детей (рода *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Micrococcus*, *Haemophilus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*) могут образовывать клинически значимые количества гистамина и через это быть триггерами атопического воспаления и патологии носа, глотки и бронхов [32].

Тем самым, описанный выше *Dysbiosis-Inflammation Cycle* [25] может манифестировать с первичного дисбиоза носоглотки [47, 48], развившегося с участием материнского микроокружения, способа родоразрешения, патологии перинатального периода, особенностей вскармливания на первом году жизни и факторов макроокружения (в том числе вирусной нагрузки на ребенка) [37].

Одним из ярких клинических проявлений роли пролонгированного аллергического воспаления, ассоциированного с первичными дисбиотическими нарушениями на слизистых оболочках носа и глотки, является гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца. Для данной патологии показано, в том числе и методами секвенирования метагенома крипт небных миндалин, увеличение массы условно-патогенной и патогенной микрофлоры из родов *Streptococcus* и *Haemophilus* [44]. Кроме того, нами показан высокий иммунный ответ по IgE-типу к представителям данных микробных родов, с одновременным увеличением провоспалительных цитокинов в назофарингеальном смыве, у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца [11, 12]. Таким образом не вызывает сомнения роль дисбиотических нарушений в формировании гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца у детей.

Практическое применение современных методов оценки микробиома верхних дыхательных путей у детей

Представленные выше научные результаты были получены с помощью высокопроизводительных методов секвенирования метагенома носа, глотки, крипт глоточных и небных миндалин. Данный методический подход актуален для научных исследований, в том числе и для внесения новых данных о нуклеотидных последовательностях тех или иных прокариот в соответствующие базы данных (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch&BLAST_SPEC=MicrobialGenomes). В то же время для рутинной диагностики дисбиоза верхних дыхательных путей требуются новые информативные методы молекулярно-генетической идентификации микроорганизмов, включая представителей облигатных анаэробов. Одним из таких методов является ПЦР-диагностика дисбиоза нижних отделов репродуктивного тракта женщин и мужчин (тест-система «Фемофлор», тест-система «Андрофлор», ООО «ДНК-технология», Москва). В данных тест-системах с помощью первичных праймеров происходит накопление варибельного участка гена 16S rRNA с дальнейшей мультипраймерной амплификацией родо- и видоспецифичных генетических маркеров дисбиоз-ассоциированных бактерий. На сегодняшний момент в отношении микробиома носоглотки детей раннего возраста еще не накоплены знания о роли облигатных анаэробных микроорганизмов в формировании Dysbiosis-Inflammation Cycle. Молекулярно-генетическое исследование лишь подтвердило значимость *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes* и *Pseudomonas aeruginosa* в формировании патологии верхних дыхательных путей у детей [16]. С этих позиций мультипраймерная ПЦР может быть направлена на выявление генетических маркеров этих микроорганизмов.

Нами предложен другой методический подход для выявления дисбиоз-ассоциированных бактерий [9, 10]. Запатентованный способ

основан на исследовании секреторных антигенов (с помощью иммуноферментного анализа) к антигенам прокариот глоточного биотопа (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. paraphrohaemolyticus*, *S. pneumoniae*, *S. pseudopneumoniae*, *S. intermedius*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*) в назофарингеальном секрете. Известно, что индукция антител происходит в момент персистенции микроорганизма с последующей колонизацией новых биотопов слизистых оболочек человека [15]. Именно эта фаза является наиболее существенной для Dysbiosis-Inflammation Cycle и она связана с патогенезом хронических воспалительных заболеваний верхних отделов респираторного тракта у детей [24].

Тем самым актуальность создания эффективных тест-систем для диагностики дисбиоза верхних дыхательных путей у детей не вызывает сомнения. Ключевыми методическими подходами для их разработки могут быть молекулярно-генетические исследования микробиома глоточного биотопа, иммунного ответа на антигены доминирующих представителей дисбиоз-ассоциированных бактерий и особенностей их метаболизма.

Таким образом, исследование микробиома глоточного биотопа детей показало широкий диапазон колебаний удельных весов различных семейств и родов микроорганизмов пяти основных филумов: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*.

Доказана роль факторов окружающей среды и времени года на представительство в верхних отделах респираторного тракта филумов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*.

Эффективная диагностика дисбиоза верхних дыхательных путей у детей может быть основой для специфической профилактики формирования хронической патологии респираторного тракта: гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца, хронического тонзиллита (и заболеваний, ассоциированных с ним), а также аллергической патологии носа, глотки, гортани и бронхов.

Актуальным является создание клинической тест-системы на основе молекулярно-генетических технологий для оценки дисбиоза верхних дыхательных путей у детей.

Список литературы/References

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов: Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, 1986. 184 с. [Albitsky V.Yu., Baranov A.A. Chasto boleuyushchie deti. Kliniko-sotsial'nye aspekty. Puti ozdorovleniya [Frequently ill children. Clinical and social aspects. The road to recovery]. *Saratov: N.G. Chernyshevsky Saratov National Research University, 1986. 184 p.*]
2. Бонч-Осмоловская Е.А., Равин Н.В. Анализ полных геномов — очередной этап в развитии микробиологии // Вестник Российской академии наук. 2010. Т. 80, № 11. С. 977–984. [Bonch-Osmolovskaya E.A., Ravin N.V. Analysis of complete genome as successive stage in development of microbiology review. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences, 2010, vol. 80, no. 11, pp. 977–984. (In. Russ.)*]

3. Волкова Р.А., Сколетнева Е.С., Эльберт Е.В., Мыца Е.Д., Давыдов Д.С., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А., Бондарев В.П., Борисевич И.В. Проблемы генотипирования микроорганизмов // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016. Т. 16, № 3 (59). С. 139–144. [Volkova R.A., Skoletneva E.S., El'bert E.V., Mytsa E.D., Davydov D.S., Movseyants A.A., Merkulov V.A., Bondarev V.P., Borisevich I.V. Genotyping problems of microorganisms. *BIO Preparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* = *BIO Preparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*, 2016, vol. 16, no. 3 (59), pp. 139–144. (In Russ.)]
4. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Хронический аденоидит у детей: пособие для врачей. М.: РМАПО, 2009. 54 с. [Karpova E.P., Tulupov D.A. *Khronicheskii adenoidit u detei: posobie dlya vrachei* [Chronic adenoiditis in children: manual for physicians]. *Moscow: Russian Medical Academy, 2009. 54 p.*]
5. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С., Паршина О.В., Гусева Т.С. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2016. Т. 61, № 3. С. 12–21. [Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishian E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S., Parshina O.V., Guseva T.S. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2016, vol. 61, no. 3, pp. 12–21. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21 (In Russ.)]
6. Раввин Н.В., Шестаков С.В. Геном прокариот // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013. Т. 17, № 4/2. С. 972–984. [Ravvin N.V., Shestakov S.V. The Genome of prokaryotes. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 2013, vol. 17, no. 4/2, pp. 972–984. (In Russ.)]
7. Романцев М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 192 с. [Romantsev M.G., Ershov F.I. *Chasto boleyushchie deti: sovremennaya farmakoterapiya* [Frequently ill children: modern pharmacotherapy]. *Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 192 p.*]
8. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: вопросы фармакотерапии (научный обзор) // *Terra medica*. 2014. № 1. С. 55–69. [Romantsov M.G., Melnikova I.Yu. Sickly children: issues of pharmacotherapy (scientific review). *Terra Medica*, 2014, no. 1, pp. 55–69. (In Russ.)]
9. Патент 2576839 Российская Федерация. Способ диагностики дисбиотических нарушений в биоптатах слизистой носа и глотки у детей раннего и дошкольного возраста с постоянно рецидивирующими острыми респираторными инфекциями / Тюменев А.В., Шабалдина Е.В., Шабалдин А.В., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С. Заявители и патентообладатели: Тюменев А.В., Шабалдина Е.В., Шабалдин А.В., Рязанцев С.В., Симбирцев А.С.; завл. 16.10.2013; опубл. 10.03.2016 [Patent 2576839 Russian Federation. A method for diagnosing dysbiotic disorders in biopsies of nasal mucosa and pharynx in children of early and preschool age with recurring acute respiratory infections / Tyumenev A.V., Shabaldina E.V., Shabaldin A.V., Ryazantsev S.V., Simbirtsev A.S. Applicants and patent holders: Tyumenev A.V., Shabaldina E.V., Shabaldin A.V., Ryazantsev S.V., Simbirtsev A.S.; stat. 10.16.2013; publ. 03.10.2016]
10. Патент 2569054 Российская Федерация. Способ определения провоспалительных и проаллергических интерлейкинов в назальном секрете у детей раннего и дошкольного возраста для диагностики этиологии рецидивирующих острых ринофарингитов и аденоидитов / Тюменев А.В., Шабалдина Е.В., Шабалдин А.В., Симбирцев А.С., Рязанцев С.В. Заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ; заявл. 24.09.2013; опубл. 20.11.2014 [Patent 2569054 Russian Federation. Method for the determination of proinflammatory and proallergic interleukins in nasal secretion in children of early and preschool age for diagnosis of the etiology of recurrent acute rhinopharyngitis and adenoiditis / Tyumenev A.V., Shabaldina E.V., Shabaldin A.V., Simbirtsev A.S., Ryazantsev S.V. Applicant and patent holder: Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation; stat. 24.09.2013; publ. 20.11.2014]
11. Шабалдина Е.В., Кутенкова Н.Е., Шабалдин А.В., Лисаченко Г.В. Особенности иммунного и цитокинового статусов у детей с гипертрофией лимфоидного глоточного кольца и сопутствующей аллергией к инфекционным антигенам // *Российская оториноларингология*. 2012. № 2. С. 118–123. [Shabalina E.V., Kutenkova N.E., Shabaldin A.V., Tikhonuk V.P., Lisachenko G.V. Characteristics of immune and cytokine status in children with hypertrophy of lymphoid pharyngeal ring and concomitant allergies to infectious antigens. *Rossiiskaya otorinolaringologiya* = *Russian Otorhinolaryngology*, 2012, no. 2, pp. 118–123. (In Russ.)]
12. Шабалдина Е.В., Кутенкова Н.Е., Шабалдин А.В., Тихонюк В.П., Лисаченко Г.В. Роль сенсибилизации к инфекционным антигенам в патогенезе рецидивирования острых респираторных инфекций у детей // *Педиатрия*. 2013. № 1. С. 24–33. [Shabalina E.V., Kutenkova N.E., Shabaldin A.V., Tikhonuk V.P., Lisachenko G.V. The role of sensitization to infectious antigens in the pathogenesis of recurrence of acute respiratory infections in children. *Pediatriya* = *Pediatrics*, 2013, no. 1, pp. 24–33. (In Russ.)]
13. Шестаков С.В. Как происходит и чем лимитируется горизонтальный перенос генов у бактерий // *Экологическая генетика*. 2007. Т. 2, № 5. С. 12–24. [Shestakov S.V. How is and then is limited by horizontal gene transfer in bacteria. *Ekologicheskaya genetika* = *Ecological Genetics*, 2007, vol. 2, no. 5, pp. 12–24. (In Russ.)]
14. Шестаков С.В. Метагеномика микробиома человека // *Успехи современной биологии*. 2010. Т. 130, № 6. С. 531–543. [Shestakov S.V. Metagenomics of the human microbiome. *Uspekhi sovremennoi biologii* = *Advances in Current Biology*, 2010, vol. 130, no. 6, pp. 531–543. (In Russ.)]
15. Шеплягина Л.А. Секреторный иммунитет кишечника у детей раннего возраста // *Педиатрия*. 2011. № 3. С. 48–50. [Schepljagina L.A. Secretory immune system of the intestine at children of early age. *Pediatriya* = *Pediatrics*, 2011, no. 3, pp. 48–50. (In Russ.)]
16. Bassi C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., Yong V.B., Beck J.M., Curtis J.L., Huffnagle G.B., Ravel J. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio*, 2015, vol. 6, no. 2: e00037-15. doi: 10.1128/mBio.00037-15
17. Benninger M., Brook I., Bernstein J.M., Casey J.R., Roos K., Marple B., Farrar J.R. Bacterial interference in upper respiratory tract infections: a systematic review. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2011, vol. 25, no. 2, pp. 82–88. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3594

18. Biesbroek G., Tsvitsvadze E., Sanders E.A., Montijn R., Veenhoven R.H., Keijser B.J. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 11, pp. 1283–1292. doi: 10.1164/rccm.201407-1240OC
19. Bochkov Y.A., Grindle K., Vang F., Evans M.D., Gern J.E. Improved molecular typing assay for rhinovirus species A, B, and C. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, no. 7, pp. 2461–2471. doi: 10.1128/JCM.00075-14
20. Bogaert D., Keijser B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R., Van Gils E., Bruin J., Montijn R., Bonten M., Sanders E. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 2, pp. 17035–17043. doi: 10.1371/journal.pone.0017035
21. Bogaert D., van Belkum A., Sluijter M., Luijendijk A., de Groot R., Rumke H.C. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet*, 2004, vol. 363, iss. 9424, pp. 1871–1872. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16357-5
22. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., Fierer N., Gordon J.I., Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*, 2009, vol. 326, iss. 5960, pp. 1694–1697. doi: 10.1126/science.1177486
23. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2013, vol. 7, iss. 3, pp. 245–257. doi: 10.1586/ers.13.24
24. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol.*, 2016, vol. 78, pp. 481–504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238
25. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*, 2014, vol. 384, iss. 9944, pp. 691–702. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3
26. Edwards R.A., Rohwer F. Viral metagenomics. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005, vol. 3, pp. 504–510. doi: 10.1038/nrmicro1163
27. Gao Z., Kang Y., Jun Y., Ren L. Human pharyngeal microbiome may play a protective role in respiratory tract infections. *Genom. Proteom. Bioinform.*, 2014, vol. 12, iss. 3, pp. 144–150. doi: 10.1016/j.gpb.2014.06.001
28. Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A., Bossley C., Davies J., Ervine A., Poulter L., Pachter L., Moffatt M.F., Cookson W.O. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*, 2010, vol. 5, iss. 1, e:8578. doi: 10.1371/journal.pone.0008578
29. Jensen A., Fago-Olsen H., Sorensen C.H., Kilian M. Molecular mapping to species level of the tonsillar crypt microbiota associated with health and recurrent tonsillitis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, iss. 2: e56418. doi: 10.1371/journal.pone.0056418
30. Kononen E. Development of oral bacterial flora in young children. *Ann. Med.*, 2000, vol. 32, iss. 2, pp. 107–112. doi: 10.3109/07853890009011759
31. Kumar H., Lund R., Laiho A., Lundelin K., Ley R.E., Isolauri E., Salminen S. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. *MBio*, 2014, vol. 5, no. 6: e02113-14. doi: 10.1128/mBio.02113-14
32. Lebon A., Labout J.A., Verbrugh H.A., Jaddoe V.W., Hofman A., van Wamel W., Moll H.A., van Belkam A. Dynamics and determinants of *Staphylococcus aureus* carriage in infancy: the Generation R Study. *J. Clin. Microbiol.*, 2008, vol. 46, no. 10, pp. 3517–3521. doi: 10.1128/JCM.00641-08
33. Lee W.-M., Grindle K., Pappas T., Marshall D.J., Moser M.J., Beaty E.L., Shult P.A., Prudent J.R., Gern J.E. High-throughput, sensitive, and accurate multiplex PCR-microsphere flow cytometry system for large-scale comprehensive detection of respiratory viruses. *J. Clin. Microbiol.*, 2007, vol. 45, no. 8, pp. 2626–2634. doi: 10.1128/JCM.02501-06
34. Liu C.M., Cosetti M.K., Aziz M., Buchhagen J.L., Contente-Cuomo T.L., Price L.B., Keim P.S., Lalwani A.K. The otologic microbiome: a study of the bacterial microbiota in a pediatric patient with chronic serous otitis media using 16SrRNA gene-based pyrosequencing. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2011, vol. 137, no. 7, pp. 664–668. doi: 10.1001/archoto.2011.116
35. Lysholm F., Wetterbom A., Lindau C., Darban H., Bjerkner A., Fahlander K., Lindberg A.M., Persson B., Allander T., Andersson B. Characterization of the viral microbiome in patients with severe lower respiratory tract infections, using metagenomic sequencing. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 2: e30875. doi: 10.1371/journal.pone.0030875
36. Malygina O.G., Bazhukova T.A. Influence of antibiotics on formation of microecology in premature children with low and extremely low body weight at birth. *J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 2014, no. 1, pp. 61–65. PMID: 24738296
37. Moore H.C., Jacoby P., Taylor A., Harnett G., Bowman J., Riley T.V., Smith D.W., Lehmann D. The interaction between respiratory viruses and pathogenic bacteria in the upper respiratory tract of asymptomatic aboriginal and non-aboriginal children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2010, vol. 29, iss. 6, pp. 540–545. doi: 10.1097/inf.0b013e3181d067cb
38. Peterson S.W., Knox N.C., Golding G.R., Tyler S.D., Tyler A.D., Mabon P., Embree J.E., Fleming F., Fanella S., van Domselaar G., Mulvey M.R., Graham M.R. A study of the infant nasal microbiome development over the first year of life and in relation to their primary adult caregivers using cpn60 universal target (UT) as a phylogenetic marker. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 3: e0152493. doi: 10.1371/journal.pone.0152493
39. Quintero B., Araque M., van der Gaast-de Jongh C., Escalona F., Correa M., Morillo-Puente S., Vielma S., Hermans P.W.M. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* colonization in healthy Venezuelan children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2011, vol. 30, iss. 1, pp. 7–19. doi: 10.1007/s10096-010-1044-6
40. Rajeswary A., Rai S., Somayaji G., Pai V. Bacteriology of symptomatic adenoids in children. *North Am. J. Med. Sci.*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 113–118. doi: 10.4103/1947-2714.107529
41. Ren T., Ulrike D.G., Nguyen T.N., Kaitlynn E.A., Early S.V., Sale M., Winther B., Wu M. 16S rRNA survey revealed complex bacterial communities and evidence of bacterial interference on human adenoids. *Environ. Microbiol.*, 2012, vol. 15, no. 2, pp. 2–13. doi: 10.1111/1462-2920.12000
42. Sakwinska O., Schmid V.B., Berger B., Bruttin A., Keitel K., Lepage M., Moine D., Bru C.N., Brüßow H., Gervaix A. Nasopharyngeal microbiota in healthy children and pneumonia patients. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, no. 5, pp. 1590–1594. doi:10.1128/JCM.03280-13
43. Santee C.A., Nagalingam N.A., Faruqi A.A., DeMuri G.P., Gern J.E., Wald E.R., Lynch S.V. Nasopharyngeal microbiota composition of children is related to the frequency of upper respiratory infection and acute sinusitis. *Microbiome*, 2016, vol. 4: 34. doi: 10.1186/s40168-016-0179-9

44. Scholz C.F., Poulsen K., Kilian M. Novel molecular method for identification of *Streptococcus pneumoniae* applicable to clinical microbiology and 16S rRNA sequence-based microbiome studies. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 6, pp. 1968–1973. doi: 10.1128/JCM.00365-12
45. Shiels M.H., Rosas-Salazar C., Tovchigrechko A., Larkin E.K., Torralba M., Akopov A., Halpin R., Peebles R.S., Moore M.L., Anderson L.J., Nelson K.E., Hartert T.V., Das S.R. Minimally invasive sampling method identifies differences in taxonomic richness of nasal microbiomes in young infants associated with mode of delivery. *Microb. Ecol.*, 2016, vol. 71, iss. 1, pp. 233–242. doi: 10.1007/s00248-015-0663-y
46. Stearns J.C., Davidson C.J., McKeon S., Whelan F.J., Fontes M.E., Schryvers A.B., Bowdish D.M., Kellner J.D., Surette M.G. Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age. *ISME J.*, 2015, no. 9, pp. 1246–1259. doi: 10.1038/ismej.2014.250
47. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. The Human Microbiome Project Consortium. *Nature*, 2012, vol. 486, no. 7402, pp. 201–214. doi: 10.1038/nature11234
48. Teo S.M., Mok D., Pham K., Kusel M., Serralha M., Troy N., Holt B.J., Hales B.J., Walker M.V., 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:

Шабалдин А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия; профессор кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии ГБОУ ВПО Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Кемерово, Россия;

Шабалдина Е.В., д.м.н., доцент, зав. кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровской государственной медицинской академии, г. Кемерово, Россия;

Симбирцев А.С., член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГУП ГосНИИ ОЧБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Shabaldin A.V., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Professor of Department of Otolaryngology and Clinical Immunology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation;

Shabaldina E.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology and Clinical Immunology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation;

Simbirtsev A.S., RAS Corresponding Member, PhD, MD (Biology), Professor, Deputy Director on Science of State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 17.04.2017
Отправлена на доработку 17.05.2017
Принята к печати 27.06.2017

Received 17.04.2017
Revision received 17.05.2017
Accepted 27.06.2017