

Получена: 21 августа 2022 / Принята: 02 декабря 2022 / Опубликовано online: 31 декабря 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.6.032

УДК 616.233 / 248 : -616-056.3

## **РОЛЬ МИКРОБНЫХ АГЕНТОВ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЗВЕНА ИМУННО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Райса А. Арингазина<sup>1</sup>, Самат С. Сапарбаев<sup>1</sup>, Айнур Аманжолкызы<sup>1</sup>, Айгуль А. Жаубатырова<sup>1</sup>, Нургуль Ж. Жолдасова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет» имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

### **Резюме**

**Введение:** В статье представлен обзор и анализ литературных данных о роли микроорганизмов и гельминтов в патогенезе иммуно-аллергического воспаления при бронхиальной астме. Бронхиальная астма относится к патологиям, которые представляют собой важную социальную и медицинскую проблему. В настоящее время, ученые во всем мире рассматривают роль микробиоты кишечника в развитии ряда заболеваний внутренних органов, в том числе и респираторного тракта.

**Цель данного исследования** – изучить и проанализировать существующие литературные данные о роли микробных агентов как патогенетического звена иммуно-аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме.

**Стратегия поиска:** был проведен поиск и анализ открытых источников литературы в базах Google Scholar, PubMed, Web of Science и Scopus за последние восемь лет (2014-2022 гг.). Были отобраны и проанализированы источники, описывающие клинические и статистические исследования заболевания бронхиальной астмой с учетом роли различных микробных агентов.

**Результаты:** Анализ данных литературы показал, что маркеры микробиоты имеют потенциальную диагностическую ценность при заболеваниях дыхательных путей. Микробиота кишечника посредством производимых метаболитов – короткоцепочечных жирных кислот, участвует в формировании иммунной системы. Проникновение аллергена во внутреннюю среду организма может происходить через пищеварительный тракт, и имеющаяся патология желудочно-кишечного тракта в виде нарушения микробиоценоза кишечника в значительной степени может влиять на тяжесть течения заболевания. Изменение количественной и качественной микробиотической составляющей кишечника рассматривается как фактор, отягощающий клиническое течение аллергических заболеваний.

**Выводы:** Микробиом организма имеет значительное влияние на патогенез и течение бронхиальной астмы. Согласно данным источников литературы у пациентов с бронхообструкцией, иммуно-аллергическими проявлениями и хроническими ринитами можно определить характерный микробный конгломерат носоглотки и легких. Дальнейшее систематическое изучение данного вопроса с проведением комплексных клинико-лабораторных исследований пациентов, страдающих астмой, позволит более полно оценить непосредственный микробиом дыхательных путей, а также изучить влияние кишечной микрофлоры на патогенез бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, иммуно-аллергическое воспаление, микробные агенты, дыхательные пути.

### **Abstract**

## **PATHOGENETIC ROLE OF THE MICROBIAL AGENTS IN THE DEVELOPMENT OF IMMUNE AND ALLERGIC INFLAMMATION IN CASE OF THE BRONCHIAL ASTHMA. A LITERATURE REVIEW.**

**Raisa Aringazina<sup>1</sup>, Samat Saparbayev<sup>1</sup>, Ainur Amanzholkyzy<sup>1</sup>, Aigul Zhaubatyrova<sup>1</sup>, Nurgul Zholdassova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> NCJSS «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University», Aktobe, the Republic of Kazakhstan.

**Introduction:** The article presents a review and the literature data analysis of the microbes and helminths role in the pathogenesis of immune and allergic inflammation in case of bronchial asthma development. Bronchial asthma is one of the

diseases that are an important social and medical problem. Now scientists around the world are looking at the gut microflora role in numerous internal organ diseases, and as a part are considered the illness of the respiratory tract.

**The research aim** was to study and analyze the literature data about the role of microbial agents as pathogenic factors of the immune and allergic inflammation in the respiratory tract in case of bronchial asthma development.

**Search strategy:** A search and analysis of open literary sources in the Google Scholar, PubMed, Web of Science, and Scopus databases over the past eight years (2014-2022) have been made to resolve the research aim. Sources describing clinical and statistical studies of bronchial asthma, taking into account the role of various microbial agents were selected and analyzed.

**Results:** We have conducted the analysis of literature data on the example of bronchial asthma. It showed that microbiota markers have a potential diagnostic value in respiratory diseases. The intestinal microbes produce short-chain fatty acids metabolites and involve the formation of the immune system. The penetration of the allergen into the body can occur through the digestive tract, and the present pathology of the gastrointestinal tract in the form of a violation of the intestinal microbiota can largely affect the severity of several diseases. Changes in the quantitative and qualitative intestine microbiota can be considered as a factor that severed the allergic diseases' clinical flowing.

**Conclusions:** Human microbiome has a significant impact on bronchial asthma pathogenesis and course. According to literature sources, we can have a talk about the characteristic microbial conglomerate of the nasopharynx and lungs in patients with bronchial obstruction, with immune and allergic reactions as well as chronic rhinitis. Further systematic study of this issue with complex clinical and laboratory tests conducting in patients with asthma will allows us better understand the immediate value of the respiratory tract microbiome as well as to study the effect of intestinal microflora on bronchial asthma pathogenesis.

**Keywords:** bronchial asthma, immune and allergic inflammation, microbial agents, respiratory tract.

Түйіндеме

## **БРОНХ ДЕМІКПЕСІНДЕГІ ТЫНЫС АЛУ ЖОЛДАРЫНЫҢ ИММУНДЫҚ-АЛЛЕРГИЯЛЫҚ ҚАБЫНУЫНДАҒЫ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ БУЫН РЕТІНДЕ МИКРОБТЫҚ АГЕНТТЕРДІҢ РӨЛІ. ӘДЕБИЕТ ШОЛУЫ.**

**Райса А. Арингазина<sup>1</sup>, Самат С. Сапарбаев<sup>1</sup>, Айнур Аманжолқызы<sup>1</sup>,  
Айгуль А. Жаубатырова<sup>1</sup>, Нургуль Ж. Жолдасова<sup>1</sup>**

**КеАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті»,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы.**

**Кіріспе:** Бұл мақалада бронх демікпесі кезіндегі иммунды-аллергиялық қабыну патогенезіндегі микроорганизмдер мен гельминттердің рөлі туралы әдебиет деректерге шолу және талдау берілген. Бронх демікпесі маңызды әлеуметтік және медициналық мәселе болып табылатын патология болып табылады. Қазіргі уақытта дүние жүзінің ғалымдары ішкі ағзалардың, соның ішінде тыныс алу жолдарының бірқатар ауруларының дамуындағы ішек микробиотасының рөлін қарастыруда.

**Бұл зерттеудің мақсаты** – бронх демікпесі кезінде тыныс алу жолдарының иммундық-аллергиялық қабынуындағы микробтық агенттердің патогендік бөлігі ретіндегі рөлі туралы бар әдебиеттік деректерді зерттеу және талдау.

**Іздеу стратегиясы:** Соңғы сегіз жыл ішінде Google Scholar, PubMed, Web of Science және Scopus деректер қорындағы ашық әдеби дереккөздерді іздеу және талдау жүргізілді.

**Нәтижелер:** Бронх демікпесі мысалында әдебиет деректерін талдау микробиота маркерлерінің тыныс алу жолдары ауруларында айтарлықтай диагностикалық маңызы бар екенін көрсетеді. Ішек микробиотасы түзілетін метаболиттер – қысқа тізбекті май қышқылдары арқылы иммундық жүйені қалыптастыруға қатысады. Аллергендердің ағзаның ішкі ортасына енуі ас қорыту жолдары арқылы болуы мүмкін, ал ішек микробиоценозының бұзылуы түрінде асқазан-ішек жолдарының патологиясы бар аурудың ауырлығына айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Ішектің сандық және сапалық микробиотикалық компонентінің өзгеруі аллергиялық аурулардың клиникалық ағымын ауырлататын фактор ретінде қарастырылады.

**Қорытынды:** Бронх демікпесінің клиникалық-диагностикалық көрсеткіштерінің қалыптасуына организмнің микробиотикалық гомеостазының әсері жеткілікті түрде зерттелмеген және қолда бар әдебиеттерде ерекшеленген. Бұл мәселені одан әрі жүйелі және терең зерттеп, бронх демікпесі бар науқастарға кешенді клиникалық, зертханалық және диагностикалық зерттеу жүргізу қажет.

**Түйінді сөздер:** бронх демікпесі, иммунды-аллергиялық қабыну, микробтық агенттер, тыныс алу жолдары.

**Библиографическая ссылка:**

Арингазина Р.А., Сапарбаев С.С., Аманжолкызы А., Жаубатырова А.А., Жолдасова Н.Ж. Роль микробных агентов как патогенетического звена иммунно-аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 6(Т.24). С. 268-276. doi 10.34689/SH.2022.24.6.032

Aringazina R., Saparbayev S., Amanzholkyzy A., Zhaubatyrova A., Zholdassova N. Pathogenetic role of the microbial agents in the development of immune and allergic inflammation in case of the bronchial asthma. A literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 6, pp.268-276. doi 10.34689/SH.2022.24.6.032

Арингазина Р.А., Сапарбаев С.С., Аманжолкызы А., Жаубатырова А.А., Жолдасова Н.Ж. Бронх демікпесіндегі тыныс алу жолдарының иммундық-аллергиялық қабынуындағы патогенетикалық буын ретінде микробтық агенттердің рөлі. Әдебиет шолуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 6(Т.24). Б. 268-276. doi 10.34689/SH.2022.24.6.032

**Введение**

Бронхиальная астма (БА) занимает лидирующие позиции среди патологий органов дыхания и является серьезной и глобальной проблемой клинической медицины. Это хроническое аллергическое заболевание дыхательной системы встречается во всех возрастных группах. Распространенность БА, постоянный рост уровня заболеваемости во всем мире, проявление патологии, как во взрослом, так и в детском возрасте, инвалидизация населения всех возрастов, в том числе и трудоспособного, и высокий процент осложнений даже при соответствующей терапии вызывает обеспокоенность медиков. По официальным данным ВОЗ, в 2019 г. число людей живущих с этим заболеванием составило 262 миллиона (по данным разных авторов, до 4-10% всего населения земного шара), и было зарегистрировано 461000 случаев смерти в результате БА [15, 22].

В Республике Казахстан, по данным официальной статистики, болезни органов дыхания находятся на первом месте среди всех заболеваний (2,5 миллиона пациентов в год) [11]. Послание Первого Президента Республики Казахстан Назарбаева Н.А. «Казахстанский путь – 2050» обозначило развитие первичной медико-санитарной помощи главным приоритетом здравоохранения страны. При этом большое значение отводится профилактике различных заболеваний, распространенных среди населения. На данный момент, значимым и очень серьезным вопросом здравоохранения страны остается бронхиальная астма. В связи с этим, исследование патогенетических звеньев данного заболевания является особо актуальным.

В настоящее время, ученые во всем мире рассматривают роль микробиоты кишечника в развитии ряда заболеваний внутренних органов, в том числе и респираторного тракта. Тем не менее, значение и роль микробных агентов как патогенетического звена иммунно-аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме с установлением связи между микробным составом кишечника и легких в настоящее время недостаточно изучены и мало представлены в литературе. Актуальность вопроса и необходимый системный подход к его решению определяют суть нашего дальнейшего исследования. В связи с этим планируется научный проект, который будет включать проведение клиничко-лабораторно-диагностических исследований пациентов с БА путем изучения роли микробиотического статуса как одного из патогенетических звеньев развития болезни.

Подготовка к реализации данного проекта и обусловила проведение анализа доступных мировых литературных источников.

**Цель:** изучение и анализ роли микробных агентов как патогенетического звена иммунно-аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме на основе существующих результатов исследований в соответствии с данными источников литературы международных наукометрических баз данных.

**Стратегия поиска**

Нами был проведен анализ открытых источников литературы в базах Google Scholar, PubMed, Web of Science и Scopus за последние восемь лет (2014-2022 гг.) с целью изучения особенностей течения БА и роли микробных агентов в её патогенезе. Были отобраны и проанализированы источники, описывающие клинические и статистические исследования заболевания БА с учетом роли различных микробных агентов. Для анализа было отобрано 35 опубликованных источников.

**Результаты**

**Распространенность и значение бронхиальной астмы.** БА относится к заболеваниям, которые представляют собой важную социальную и медицинскую проблему. Доступные данные свидетельствуют, что около 1000 пациентов ежедневно умирают вследствие данной патологии, а особенно её осложнений. Заболеваемость и распространенность астмы во всем мире продолжает расти. В настоящее время астма является обобщающим термином для различных фенотипов или эндотипов заболевания, возникающих посредством различных патофизиологических механизмов.

БА входит в двадцатку самых распространенных причин инвалидности среди молодого населения, что значительно отражается как на качестве жизни пациентов, страдающих БА, так и на общем экономическом развитии государства в целом. Официальные статистические данные не всегда отражают реальную картину заболеваемости. Так, например, по данным российских ученых, число больных астмой в России значительно превосходит данные официальной статистики и достигает 9,915 млн. человек [5, 13].

В Казахстане патологии дыхательной системы находятся на лидирующих позициях в структуре общей заболеваемости населения и являются одной из главных причин смертности. Распространенность

аллергических заболеваний неуклонно растет во всем мире, в том числе и в Республике Казахстан, оставаясь серьезной медицинской и социальной проблемой. В Актюбинской области отмечается ежегодный рост заболеваемости бронхиальной астмой. Количество пациентов с тяжелой, а также среднетяжелой формами астмы, стоящие на диспансерном учете и нуждающиеся в постоянной терапии, увеличилось с 1700 в 2010 году до 3536 человек в 2017 году. В Республике Казахстан было диагностировано 105365 случаев бронхиальной астмы в 2018 году. На учете с БА находится 79668 пациентов, 23,5% из которых – несовершеннолетние [6].

Распространенность БА значительно увеличилась за последние 50 лет, особенно в развитых странах, и одним из объяснений этого роста была предложена гигиеническая гипотеза. Гигиеническая гипотеза была сформулирована для объяснения возрастающей распространенности аллергических заболеваний, включая астму. Эта гипотеза вызвала интерес к тому, как микробиом, размер которого больше, чем биом человека, может влиять на развитие астмы и ее тяжесть. Действительно, в настоящее время накапливаются данные о том, что в младенчестве микробная колонизация слизистых оболочек органов, таких как кишечник или легкие, важна для формирования и функционирования иммунной системы человека. Нарушения этих процессов в раннем возрасте могут затем способствовать развитию аллергических заболеваний, в том числе и астмы, в более позднем возрасте [19].

Понимание многих факторов, способствующих развитию заболевания, важно для определения новых терапевтических мишеней для лечения определенных фенотипов астмы. Результаты исследований групп новорожденных и интервенционных исследований мышей сходятся в том, что недостаточность микробной колонизации респираторного или желудочно-кишечного тракта некоторыми комменсальными микробами приводит к асимметричному развитию системной и/или местной иммунной функции, что повышает восприимчивость к аллергическим реакциям (сенсibilизации), а также - к вирусным инфекциям нижних дыхательных путей. В настоящее время исследователи со всего мира рассматривают вопрос выявления и изучения микробов (их совокупностей), чьи функции и метаболиты необходимы для индукции иммунной толерантности и, следовательно, снижения аллергической восприимчивости [26, 29].

**Микробиом дыхательных путей при бронхиальной астме.** Установлено, что микробиом нижних дыхательных путей здорового человека по составу схож с микробиомом ротоглотки. Это подтвердило концепцию о том, что микробная миграция из ротовой полости представляет собой основной источник микробиома здоровых легких. В то же время, микробиом полости носа, который отличается от микробиома ротовой полости, не вносит вклад в состав микробиома легких у здоровых взрослых.

Так, одно из исследований проявления детской БА показывают, что у детей, страдавших ринитом и бронхообструкцией в первые 18 месяцев жизни, в назальной микробиоте обнаруживали повышенное

количество представителей семейств *Aerococcaceae* и *Oxalobacteraceae*. В то же время, для здоровых детей было характерно преобладание *Corynebacteriaceae* (коринебактерий) и *Staphylococcus* spp. (стафилококков). У пациентов же с аллергическим риносинуситом выявляли больше стрептококков и относительно меньше коринебактерий.

Другие бактерии, присутствующие в нижних дыхательных путях, такие как виды *Prevotella*, *Veillonella* и *Streptococcus*, вероятно, попадают в дыхательные пути извне и затем способны колонизировать бронхи здоровых людей. Другие факторы, определяющие микробиом нижних дыхательных путей, связаны с условиями, благоприятными для роста бактерий определенных видов, например, с легочной перфузией и оксигенацией крови в легких, pH, присутствием воспалительных клеток и концентрацией необходимых питательных веществ. По сравнению с кишечником, микробиом легких представляет собой лишь малую часть общего микробиома организма человека, и на его состав, в дополнение к вдыханию микроорганизмов из внешней среды, влияет степень микробной колонизации верхних дыхательных путей и кишечника посредством микроаспирации. Следовательно, на микробиом легких могут влиять либо микроорганизмы, либо иммунные реакции, вызванные этим «внешним» микробиомом, что может привести к микробному дисбактериозу с большей стойкостью и большей продолжительностью у пациентов с различными респираторными заболеваниями, включая астму [19, 28].

При исследованиях бронхиальных смывов пациентов с субоптимально контролируемой БА было установлено, что разнообразие и количество обнаруженного микробиома были выше по сравнению с микробиомом у здоровых исследуемых. Такие качественные и количественные изменения микробиома нижних дыхательных путей были вызваны ограничением воздушного потока и гиперреактивностью бронхов, характерными для БА.

У пациентов с легким течением астмы бактериальное разнообразие было обратно пропорционально степени гиперреактивности бронхов, а у пациентов с более тяжелой формой БА меньшее бактериальное разнообразие было связано с тяжелой обструкцией дыхательных путей. Снижение бактериального разнообразия микробиома дыхательных путей у них также было ассоциировано с нейтрофильным воспалением при плохо контролируемой астме.

Из респираторного тракта больных БА были выделены *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, но их роль на данный момент недостаточно изучена [21, 26].

Микробиомная составляющая дыхательных путей при БА тяжелых форм отличалась обнаружением повышенного количества *M. catarrhalis*, *S. Pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* и представителей *Acinetobacter*, которых не выделяли при среднетяжелом протекании болезни, что говорит о возможных нарушениях антибактериальной резистентности дыхательной системы у таких пациентов [12, 26].

В результате молекулярно-генетических исследований микробиоты при плохо контролируемой астме была выявлена связь между семействами *Comamonadaceae*, *Sphingomonadaceae* и *Oxalobacteraceae*, и гиперреактивностью дыхательных путей. Кроме того, эти исследования показали, что бактерии, обнаруживаемые в легких у здоровых людей и пациентов с астмой, различаются и что обилие определенных фило типов, включая членов семейств *Comamonadaceae*, *Sphingomonadaceae*, *Oxalobacteraceae* и других, в значительной мере коррелирует со степенью бронхиальной гипертензии, а значит и с тяжестью заболевания.

Обострения БА также часто провоцируются вирусами, в особенности риновирусами, которые не только поражают дыхательные пути, но и могут влиять на микробиом респираторного тракта при хронических патологиях дыхательной системы. Так, например, установлено, что у больных хронической обструктивной болезнью легких экспериментальное заражение риновирусом привело к избыточному росту микробиома дыхательных путей с 6-кратным увеличением количества протеобактерий, в частности *H. influenzae*. Такой рост бактерий не наблюдался при заражении риновирусом у здоровых людей.

Многие данные указывают на взаимосвязь между тяжелыми инфекциями нижних дыхательных путей, вызванными респираторно-синцитиальным вирусом человека или риновирусом в раннем возрасте, и развитием рецидивирующих хрипов с последующим диагнозом астмы в более позднем детстве.

На данный момент, микробиом дыхательной системы рассматривается как фактор, который может провоцировать обострения БА и являться причиной длительного сохранения астматических симптомов. Таким образом, доказано, что легочный микробиом больных БА значительно изменен. Это подтверждает предположение о том, что дисбаланс микробиома легких может играть значительную роль в патогенезе астмы, особенно при ее хронизации или тяжелом течении [12, 19, 26].

Результаты анализа данных из доступных литературных источников доказывают, что маркеры микробиоты имеют потенциальное диагностическое и клиническое значение при заболеваниях дыхательных путей, в том числе и при БА, но для воспроизведения диагностической ценности маркеров микробиоты легких все еще требуется проведение дальнейших крупномасштабных клинических исследований.

**Значение микробиома кишечника при бронхиальной астме.** В основе патогенеза аллергических заболеваний, в том числе и БА, лежат различные иммунопатологические реакции, связанные с ответом организма на сенсибилизирующие факторы или вещества. Инфицирование патогенами, а также количественное или качественное изменение микробиома организма являются одними из факторов, способных влиять на патогенез и усугублять протекание аллергических заболеваний, а также утяжелять их клинические проявления. Это объясняется неспецифическим потенцированием сенсибилизации [2].

Доказана иммуномодулирующая роль микробиома кишечника, которая представлена влиянием на

дифференциацию Т-лимфоцитов в пейеровых бляшках. Нормальная микрофлора индуцирует субпопуляцию Th3, которая в свою очередь вырабатывает противовоспалительный цитокин IL-10, который переключает иммунный ответ с Th1 на Th2, и TNF- $\beta$ , фактор некроза опухоли, препятствующий атопии и другим аллергическим заболеваниям [25].

Кроме роли микроорганизмов, во многих источниках литературы также доказано влияние гельминтозов на возникновение и протекание аллергических заболеваний, в том числе и БА. На данный момент известно и изучено более 250 видов гельминтов, к которым восприимчив человек. Согласно информации ВОЗ, каждый год аскаридозом инвазируется до 1,5 млрд человек в мире, анкилостомозом – около 950 млн., трихоцефалезом – около 750 млн. человек. Наибольшее клиническое значение и распространенность имеют энтеробиоз, аскаридоз, трематодозы, трихоцефалез и гименолепидоз, причем 89% приходится на долю энтеробиоза и 6,8% – аскаридоза. В последние несколько лет наблюдается повышение показателей заражения отдельными видами нематод, например, энтеробиозом и аскаридозом, увеличение количества случаев токсокароза. Спорадические случаи трихинеллеза регулярно регистрируются практически во всех странах, включая Казахстан [4,9]. Не улучшается эпидемическая обстановка и в отношении биогельминтозов, таких как дифиллоботриоз, описторхоз, тениидоз, эхинококкоз [1,4].

В последнее время в качестве одного из возможных факторов риска для развития аллергических и аутоиммунных болезней рассматривается снижение инфекционной нагрузки на иммунную систему организма человека (как гельминтных инвазий, так и микробных агентов). Микроорганизмы и гельминты имеют большое значение в регуляции иммунной системы, что подтверждено многими исследованиями. Например, доказана отрицательная связь между инвазиями и чувствительностью кожного аллергического теста. Многие авторы отмечают, что инвазия *Ascaris lumbricoides* повышает риск развития бронхиальной астмы. Напротив, у пациентов, инвазированных нематодами (преимущественно *Necator americanus*), отмечаются более легкие формы БА. Доказано, что механизм иммунного ответа при паразитозах связан с супрессией звена Th2. Возможно, одной из причин изменений в иммунном ответе являются нарушения в качественном или количественном составе микробиоты пищеварительного тракта при инвазиях. Проведенный обзор опубликованных результатов исследований показал, что гельминты могут влиять на таксономический состав микробной флоры кишечника [10].

Микробиота кишечника посредством производимых метаболитов – короткоцепочечных жирных кислот, которые положительно влияют на рост и дифференцировку энтероцитов и колоноцитов, а также синтеза аминокислот, витаминов группы В, С, К, участвует в формировании иммунной системы [8]. Важная роль микробиоценоза кишечника в сохранении гастроинтестинальной и иммунной функций, а также для расщепления и абсорбции нутриентов была доказана в исследованиях на животных-гнотобиотах. Питательные

вещества и продукты метаболизма, накапливаемые микробиомом кишечника, модулируют проницаемость кишечного барьера, влияют на синтез провоспалительных цитокинов, значимых для локального и системного иммунного ответа [19].

При применении различных лекарственных средств, например, антибиотиков, или влиянии других факторов, в 22-93% случаев БА протекает на фоне качественных и/или количественных изменений микрофлоры кишечника. Такие изменения микробиома является не только сопутствующим заболеванием фактором, который отягощает протекание болезни, но и важным звеном патогенеза [11]. Изменения микрофлоры кишечника нарушают двунаправленные перекрестные помехи по «оси кишечник-легкие», что приводит к гиперчувствительности и гиперреактивности по отношению к респираторным и пищевым аллергенам. В целом, изменения микрофлоры кишечника и легких, по-видимому, являются критическими причинами повышенного количества случаев возникновения бронхиальной астмы [27]. Механизмы, с помощью которых микробные сообщества кишечника влияют на иммунные реакции и физиологию легких, «ось кишечник-легкие», все еще определяются, но включают измененную дифференцировку популяций иммунных клеток, важных при астме, и локальную продукцию метаболитов, которые влияют на дистальные участки. Вместе эти результаты свидетельствуют о тесной связи микробных сообществ с развитием иммунитета хозяина и развитием аллергического воспаления дыхательных путей. Улучшение понимания этих отношений повышает возможность микробиота-направленной терапии для лечения и профилактики астмы [33].

Изменения микрофлоры кишечника и последующая дисрегуляция иммунологических процессов, связанных с микробиотой, влияют на начало заболевания, его клинические характеристики и ответы на лечение. Бактерии и вирусы являются наиболее широко изученными микроорганизмами, связанными с патогенезом астмы, но другие патогены, включая простейших, гельминтов и др. могут также оказывать значительное влияние на воспалительные процессы дыхательных путей и их течение [16, 31, 32].

На данный момент, литературные источники, посвященные результатам исследований микрофлоры кишечника при иммуноопосредованных заболеваниях, приводят довольно противоречивые данные. Некоторые авторы отмечают одновременное уменьшение количества лактобактерий и бифидобактерий в микробиоте кишечника, другие приводят данные о снижении только уровня бифидобактерий [7, 14]. Основные виды и соотношения микроорганизмов, которые имеют значение при БА, пока остаются невыясненными. Несмотря на это, существенную роль при аллергической сенсibilизации отводят уменьшению количества бактерий родов *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, отдела *Bacteroidetes* и увеличению количества колиформных бактерий, а также представителей класса *Clostridia* и рода *Enterococcus* в микробиоме кишечника [20, 30]. Обнаружена связь между комменсальными бактериями,

такими как *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*, и контролем над астмой. Доказана прямая взаимосвязь уменьшения уровня *Faecalibacterium prausnitzii*, бутирата и пропионата (короткоцепочечных жирных кислот) с появлением атопической экземы у пациентов разного возраста [7, 19].

В результате изучения микробиоты детей с аллергическими заболеваниями и без них выявлено, что у младенцев в возрасте до 1 месяца с аллергической сенситизацией (повышенной чувствительностью к какому-либо аллергену), атопическим дерматитом или БА в составе кишечной микробиоты наблюдается увеличение количества представителей семейств *Bacteroidaceae* (бактероиды), *Clostridiaceae* (кlostридии), *Enterobacteriaceae* (энтеробактерии) и снижение количества *Lactobacillaceae* (лактобактерии). У новорожденных с семейным анамнезом аллергических заболеваний было выявлено повышенное количество энтеробактерий и сниженное число лактобактерий и *Bifidobacteriaceae* (бифидобактерий). Для детей старше 1 месяца закономерности в составе микробиоты, связанные как с аллергической сенситизацией, так и с БА, не были однозначными. Так, аллергическая сенситизация сопровождалась увеличением количества кlostридий и уменьшением числа бактериоидов и лактобактерий, но представители других семейств (бифидобактерии, *Staphylococcaceae* (стафилококки), *Veillonellaceae* (вейлонеллы)) могли быть как в избытке, так и в дефиците. Было также установлено, что после первого месяца жизни определить какой-либо специфический бактериальный паттерн, связанный с развитием аллергических заболеваний, значительно сложнее. Вероятно, это можно объяснить общим усложнением микробного пейзажа в пищеварительном тракте в меру роста ребенка [26, 34, 35].

Существует много факторов, определяющих состав кишечного микробиома у новорожденных и детей, в частности, гестационный возраст при рождении, способ родоразрешения, рацион, прием антибиотиков или пребиотиков матерью или ребенком, количество братьев и сестер, посещение дошкольных детских учреждений, контакты с животными. Большинство этих факторов связано с развитием аллергических заболеваний и бронхиальной астмы и, возможно, опосредованными изменениями в кишечной микробиоте. Так, для малышей, родившихся путем кесарева сечения, характерны замедление и уменьшение колонизации кишечника бактериоидами, бифидо- и лактобактериями, что способствует заселению других бактерий, например кlostридий или энтеробактерий (кроме кишечной палочки). Повышенное количество кlostридий и снижение бифидобактерий в детском возрасте повышают риск развития аллергических заболеваний и бронхиальной астмы. Наличие старших братьев или сестер значительно увеличивает количество бифидо- и лактобактерий и уменьшает число кlostридий у детей в возрасте 5 недель, что снижает риск развития у детей атопического дерматита и других аллергических заболеваний [35].

Роль бифидобактерий и лактобацилл и их значение в регуляции микрофлоры организма ранее были

изучены при муковисцидозе. При этом было установлено, что желудочно-кишечные бактерии деконъюгируют и декарбоксилируют первичные кислоты с образованием вторичных и третичных кислот [3]. Доказано влияние дисбиоза, связанного с характером питания, на развитие системного воспаления, что может иметь причинно-следственную связь между провоспалительным статусом и изменением кишечной микробиоты [23].

Отдельным вопросом является влияние на развитие и функционирование иммунной системы грибов, обитающих в кишечнике. Грибная микробиота (микобиота) в пищеварительном тракте очень разнообразна и ведет себя подобно бактериям, то есть нарушение грибного баланса повышает риск развития различных патологий, в особенности аллергических заболеваний. В одном из исследований мышей длительное время кормили противогрибковым средством, после чего у них обострились колиты (воспаление толстой кишки), а также аллергическое заболевание дыхательных путей. Анализ кишечных грибов показал, что под действием фунгицида количество некоторых грибов увеличилось (*Aspergillus*, *Wallemia*, *Episaccium* spp.), а некоторых уменьшилось (*Candida* spp.). К сожалению, опубликованные данные о значении микобиоты очень ограничены, поэтому крайне необходимы исследования ее функции как модулятора иммунного ответа и роли в развитии воспалительных процессов. Еще меньше известно о совокупности вирусов, обитающих на слизистой пищеварительного тракта, и об их влиянии на развитие аллергических заболеваний [34, 35].

#### Обсуждение результатов

Глубокий анализ доступных источников литературы выявил недостаток данных о роли микробных агентов в патогенезе иммуно-аллергического воспаления при бронхиальной астме. При этом не вызывает сомнения и доказано многочисленными клиническими исследованиями влияние микробиома на возникновение и течение воспалительных процессов при хронических аллергических заболеваниях [8, 10, 11, 17, 18, 24].

Роль микробиома в патогенезе бронхиальной астмы требует дальнейшего более глубокого и всестороннего изучения. Это сложная система взаимосвязей между воздействием окружающей среды, сопутствующими заболеваниями и взаимодействием иммунной системы с микробиомом дыхательных путей и кишечника. Роль конкретных видов бактерий может варьировать в зависимости от фенотипа заболевания и способа лечения. Некоторые бактерии могут усугубить течение болезни, а другие потенциально могут быть использованы в терапевтических целях.

Поэтому, после проведенного мониторинга данных литературы, мы планируем провести изучение влияния микробиоты кишечника как патогенетического звена иммуно-аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме.

В рамках будущего научного проекта планируется проведение системного и комплексного исследования как резидентной, так и транзитной флоры кишечника (бактерии, паразиты), для определения взаимосвязей с течением впервые выявленной бронхиальной астмы.

Сильной стороной планируемого исследования является комплексный, мультидисциплинарный подход и использование современных методов диагностики. В состав группы исследователей войдут терапевты, пульмонологи, аллергологи, инфекционисты-гельминтологи, патофизиологи, физиологи и специалисты клиничко-лабораторной диагностики. Состав и роль микробиома требуют дальнейших исследований, которые позволят глубже понять все звенья патогенеза бронхиальной астмы и предложить новые подходы для терапии и профилактики заболевания.

Поскольку данные литературы в этой области постоянно пополняются, важно, чтобы планируемые исследования включали различные современные методы для определения и всесторонней оценки кишечного гомеостаза, направленные не только на диагностирование, а и на установление причинно-следственной связи с патогенетическим звеном при БА среди взрослого населения Актюбинской области Казахстана.

#### Выводы

Проведенный анализ показал, что микробиом имеет значительное влияние на патогенез и течение БА. У пациентов со схожими патологиями выявляются определённые закономерности в составе микробиома как носоглотки, так и легких. В частности, существенное значение в развитии и прогрессировании БА отводят представителям семейств *Comamonadaceae*, *Sphingomonadaceae* и *Oxalobacteraceae*, а также - родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Moraxella*.

Мы можем говорить о наличии генетической предрасположенности и семенном анамнезе БА. При этом существуют закономерности не только в составе назально-легочного микробного сообщества, но и гастроэнтерального. Так у новорождённых с ранним проявлением сенсебилизации регистрируют преобладание представителей семейств *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae* и *Enterobacteriaceae* со снижением количества *Lactobacillaceae*.

#### Перспективы дальнейших исследований

Данные литературы не дают нам полного понимания о влиянии микробиотического гомеостаза организма на формирование клиничко-диагностических параметров БА. Это обуславливает необходимость дальнейшего систематического углубленного изучения данного вопроса и проведения комплексного клиничко-лабораторно-диагностического исследования пациентов с БА.

**Вклад авторов** – все авторы внесли равноценный вклад при подготовке данного материала.

**Конфликт интересов** – авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование** – работа выполнена без финансовой поддержки.

Авторы заверяют, что результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других изданиях и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

**Литература:**

1. *Абдуллаева М.Н.* Гельминтозы и аллергические заболевания в детском возрасте // Настоящие исследования и развитие. 2020. Т. 11. С. 25.

2. *Агафонова Е.В., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д.* Влияние гельминтозов и протозоозов на распространенность и течение аллергических заболеваний в современных условиях // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, 11–12 сентября, 2019. С. 33-36.

3. *Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В. и др.* Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье (часть 2) // Лечащий врач. 2019. №5. С. 88-92.

4. *Байкеева К.Т., Садыкова А.М., Сейдулаева Л.Б., Умешова Л.А., Исмаилова Б.С.* Повсеместно распространенные гельминтозы // Вестник КазНМУ. 2018.

5. *Бокова Т.А. и др.* Клинико-эпидемиологическая характеристика и качество контроля бронхиальной астмы у детей, проживающих в Московской области // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25. №2. С. 32-36.

6. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения. Статистический сборник за 2018 г. Астана, 2018. С.84-85.

7. *Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кудрявцева А.В. и др.* Изменение кишечного микробиома при бронхиальной астме // Терапевтический архив. 2020. Т. 92. № 3. С. 56–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000554

8. *Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т.* Спектр метаболитов кишечной микрофлоры у пациентов с астмой // Российский иммунологический журнал. 2019. Т.13. №2-1. С.276-277. DOI:10.31857/S102872210006599-3

9. *Каграманова С.Ю., Возгорькова Е.О.* Трихинеллез – современное состояние проблемы // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. №2 (часть 4). С. 17-19.

10. *Соколова Т.С., Федорова О.С., Салтыкова И.В. и др.* Взаимодействие гельминтов и микробиоты кишечника: значение в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т.18. №3. С.214-225. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-214–225

11. *Тажиметов Б.М., Досжанова А.Н., Кидирбаева Х.К. и др.* Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне кишечного дисбактериоза // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2019. № 1. С.291-293.

12. *Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э., Рыбакова О.Г.* Микробиота респираторного тракта у детей при тяжелой бронхиальной астме // Доктор.Ру. 2018. №11 (155). С.57–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-57-60

13. *Чучалин А.Г.* Итоги GARD. <http://pulmonology.ru/about/gard/totals.php>. (Accessed: 15.08.2022)

14. *Anand S., Mande S.S.* Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection // Front Microbiol. 2018. N9. P. 2147. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02147

15. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization, 2020.

Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO <https://www.who.int/teams/ncds/surveillance/monitoring-capacity/ncdccc> (Accessed: 15.08.2022)

16. *Barcik W., Boutin R. C. T., Sokolowska M., Finlay B. B.* The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma // Immunity. 2020. Vol.52. N.2. P.241-255. DOI:10.1016/j.immuni.2020.01.007

17. *Bayes H. K., Cowan D. C.* Biomarkers and asthma management: an update // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016. Vol.16. N.3. P.210-217. DOI:10.1097/ACI.0000000000000263

18. British guideline on the management of asthma – a national clinical guideline. London, 2016. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk) (Accessed: 15.08.2022)

19. *Chung K.F.* Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. Vol.139. N.4. P.1071-1081. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.004>

20. *Drzymała-Czyż S., Dziedzic K., Szewc A., et al.* Serum bile acids in cystic fibrosis patients-glycodeoxycholic acid as a potential marker of liver disease // Digestive and Liver Disease. 2022. Vol. 54. N. 1. P. 111-117. DOI: 10.1016/j.dld.2021.06.034

21. *Durack J., Boushey H.A., Lynch S.V.* Airway microbiota and the implications of dysbiosis in asthma // Curr. Allergy Asthma Rep. 2015.; Vol.16. N.8. P.52. DOI: 10.1007/s11882-016-0631-8

22. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. 2020. Vol. 396 (10258). P. 1204-22.

23. Global strategy for asthma management and prevention. 2018 update. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com) (Accessed: 12.08.2022)

24. *Haccuria A., Michils A., Michiels S., Van Muylem A.* Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes // J Allergy Clin Immunol. 2014. Vol.134. N.3. P.554-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1070

25. *Hammad H., Lambrecht B.N.* The basic immunology of asthma (published correction appears in Cell. 2021. Vol. 184. N. 9. P. 2521-2522) // Cell. 2021. Vol. 184. N. 6. P.1469-1485. DOI:10.1016/j.cell.2021.02.016

26. *Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S., O'Mahony L., Leung D.Y., Muraro A. et al.* The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol. 139. N. 4. P. 1099–110. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.007

27. *Hufnagl K., Pali-Schöll I., Roth-Walter F., Jensen-Jarolim E.* Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma // Semin Immunopathol. 2020. Vol. 42. N.1. P. 75-93. DOI:10.1007/s00281-019-00775-y

28. *Kiley J.P., Caler E.V.* The lung microbiome. A new frontier in pulmonary medicine // Ann. Am. Thorac. Soc. 2014. Vol.11. Issue 1. P.66–70. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201308-285MG

29. *Lynch S.V., Boushey H.A.* The microbiome and development of allergic disease // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016. N. 16. P. 165-171.



30. Malesza I.J., Malesza M., Walkowiak J., et al. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: A narrative review // *Cells*. 2021, Vol. 10. N. 11. P. 31-64. DOI: 10.3390/cells101113164

31. Padem N., Saltoun C. Classification of asthma // *Allergy Asthma Proc*. 2019. Vol. 40. N. 6. P. 385-388. DOI:10.2500/aap.2019.40.4253

32. Pignataro F.S., Bonini M., Forgiione A., Melandri S., Usmani O. S. Asthma and gender: The female lung // *Pharmacol Res*. 2017. Vol. 119. P. 384-390. DOI:10.1016/j.phrs.2017.02.017

33. Ver Heul A., Planer J., Kau A. L. The Human Microbiota and Asthma // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019. Vol. 57. N. 3. P. 350-363. DOI:10.1007/s12016-018-8719-7

34. Waldor M.K., Tyson G., Borenstein E., Ochman H., Moeller A., Finlayet B., et al. Where next for microbiome research? // *PLoS Biol*. 2015. Vol. 13. N. 1. P. e1002050. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002050

35. Zimmermann P., Messina N., Mohn W.W. et al. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol. 143. N.2. P. 467-485. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.025

#### References: [1-13]

1. Abdullayeva M.N. Gelmintozy i allergicheskiye zabolovaniya v detskom vozraste [Helminthiasis and allergic diseases in childhood]. *Nastoyashchie issledvaniya i razvitiye* [Current research and development]. 2020, 11, pp. 25. [in Russian]

2. Agafonova E.V., Isayeva G.Sh., Reshetnikova I.D. Vliyaniye gelmintozov i protozoonozov na rasprostranennost i techeniye allergicheskikh zabolovaniy v sovremennykh usloviyakh [Influence of helminthiasis and protozooses on the prevalence and course of allergic diseases in modern conditions]. *Sbornik nauchnykh trudov Vserossiyskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoi 100-letiyu FBUN NNIIEM im. akademika I.N. Blokhina* [Proceedings of scientific papers of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of I.N. Blokhina], Nizhnii Novgorod, September 11–12, 2019, pp. 33-36. [in Russian]

3. Astafeva N.G., Kobzev D.Yu., Gamova I.V., et al. Rol mikrobioma dykhatelnykh putei v respiratornom zdorov'e (chast 2) [The Role of the Respiratory Microbiome in Respiratory Health (Part 2)]. *Lechashchii vrach* [Attending doctor]. 2019, 5. pp. 88-92. [in Russian]

4. Bayekeeveva K.T., Sadykova A.M., Seydulayeva L.B., Umeshova L.A., Ismaylova B.S. Povsemestno rasprostranennyye gelmintozy [Ubiquitous helminthiasis]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2018. [in Russian]

5. Bokova T.A. et al. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika i kachestvo kontrolya bronkhialnoi astmy u detey. prozhivayushchikh v Moskovskoy oblasti [Clinical

and epidemiological characteristics and quality of control of bronchial asthma in children living in the Moscow region]. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive medicine]. 2022, 25 (2), pp. 32-36. [in Russian]

6. *Zdorove naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatelnost organizatsii zdravookhraneniya Statisticheskoye sborniki 2018* [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations. Statistical compilations 2018]. Astana, 2018. pp. 84-85. [in Russian]

7. Zolnikova O.Yu., Potshkverashvili N.D., Kudryavtseva A.V., et al. Izmeneniye kishechnogo mikrobioma pri bronkhialnoi astme [Changes in the gut microbiome in asthma]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2020, 92 (3), pp. 56–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000554 [in Russian]

8. Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T. Spekr metabolitov kishechnoi mikroflory u patsiyentov s astmoi [Spectrum of metabolites of the intestinal microflora in patients with asthma]. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Immunology]. 2019, 13 (2-1), pp. 276-277. DOI: 10.31857/S102872210006599-3 [in Russian]

9. Kagramanova S.Yu., Vozgorkova E.O. Trikhinellez – sovremennoe sostoyaniye problemy [Trichinosis - the current state of the problem]. *Nauchnoe obozreniye. Pedagogicheskiye nauki* [Scientific review. Pedagogical Sciences]. 2019, 2 (4), pp. 17-19. [in Russian]

10. Sokolova T. S., Fedorova O. S., Saltykova I. V., et al. Vzaimodeystviye gelmintov i mikrobioty kishechnika: znacheniy v razvitii i profilaktike khronicheskikh neinfektsionnykh zabolovaniy [Interaction between helminths and intestinal microbiota: importance in the development and prevention of chronic noncommunicable diseases]. *Byulleten sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2019, 18 (3). pp. 214-225. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-214-225 [in Russian]

11. Tazhimetov B.M., Doszhanova A.N., Kidirbayeva Kh.K., et al. Osobennosti klinicheskogo techeniya bronkhialnoi astmy na fone kishechnogo disbakterioza [Features of the clinical course of bronchial asthma against the background of intestinal dysbacteriosis]. *Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Kazakh National Medical University]. 2019, 1, pp. 291-293. [in Russian]

12. Fedorov I.A., Pushkareva Yu.E., Rybakova O.G. Mikrobiota respiratornogo trakta u detei pri tyazheloi bronkhialnoi astme [Microbiota of the respiratory tract in children with severe bronchial asthma]. *Doktor.Ru*. 2018, 11 (155). pp. 57–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-57-60

13. Chuchalin A.G. *Itogi GARD* [GARD Results]. <http://pulmonology.ru/about/gard/totals.php>. [in Russian] (Accessed: 15.08.2022)

#### \* Контактная информация:

**Арингазина Раиса** – профессор кафедры Внутренних болезней №1 НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет» имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, 68,

**e-mail:** [raisa\\_aringazina@mail.ru](mailto:raisa_aringazina@mail.ru)

**тел.** +7(777) 0322705