

УДК 616.211-008.87+616-092+616.211-002-056.3+616.216-002-036.12
<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.56.70.006>

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ. ЧАСТЬ 3

Анатолий Ильич Хавкин^{1, 2}, Кирилл Михайлович Николайчук^{3, 4},
Ксения Михайловна Ставрияни⁵, Полина Яновна Платонова³,
Мария Федоровна Новикова³, Артем Сергеевич Тумас³,
Екатерина Евгеньевна Вергунова³, Дмитрий Алексеевич Лукичев³,
Данил Алексеевич Сергеев³, Евгения Владимировна Крылова^{3, 6}

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Российская Федерация

² Белгородский государственный университет, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630099, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1, Российская Федерация

⁴ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9, Российская Федерация

⁵ Консультативно-диагностическая поликлиника № 2, 630099, г. Новосибирск, Морской пр., д. 25, Российская Федерация

⁶ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8, Российская Федерация

Для цитирования: Хавкин А.И., Николайчук К.М., Ставрияни К.М., Платонова П.Я., Новикова М.Ф., Тумас А.С., Вергунова Е.Е., Лукичев Д.А., Сергеев Д.А., Крылова Е.В. Микробиота носовой полости. Часть 3. *University Therapeutic Journal*. 2026;8(2):68–100. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.56.70.006>.

Поступила: 25.01.2026

Одобрена: 17.02.2026

Принята к печати: 16.06.2026

РЕЗЮМЕ. В данном обзоре представлены результаты исследований, подчеркивающие значимость микробиоты носовой полости в контексте различных заболеваний. Состав микробиоты в носовой полости у пациентов с астмой значительно отличается от здоровых людей, причем изменения в микробиоме тесно связаны с активностью астматического процесса и изменениями в метаболизме глицеролипидов. Микробиота играет важную роль в патогенезе аллергического ринита, особенно в контексте Th2-опосредованного воспалительного ответа. Ранняя колонизация определенными микробами может влиять на риск развития аллергических реакций. Назальная микробиота может влиять на восприимчивость к респираторным инфекциям, включая грипп и другие вирусные заболевания, усиливая или ослабляя воспалительные процессы. Патогенные микробы в носовой полости могут способствовать развитию отита путем миграции в среднее ухо, вызывая воспаление и инфекцию. Существует связь между микробиотой носовой полости и развитием нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз, через механизмы, включающие хроническое воспаление и молекулярную мимикрию. Использование пробиотиков может быть перспективным в лечении различных состояний, включая хронический риносинусит, аллергический ринит и в качестве поддержки в лечении респираторных инфекций, улучшая состав микробиоты и поддерживая иммунный баланс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота носовой полости, патогенез, аллергический ринит, хронический риносинусит, нейродегенеративные заболевания, пробиотическая коррекция микробиоты носовой полости

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

✉ Кирилл Михайлович Николайчук. E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru

© Коллектив авторов, 2026

<https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.56.70.006>

MICROBIOTA OF THE NASAL CAVITY. PART 3

Anatoly I. Khavkin^{1, 2}, Kirill M. Nikolaychuk^{3, 4}, Ksenia M. Stavriyani⁵,
Polina Ya. Platonova³, Maria F. Novikova³, Artem S. Tumas³, Ekaterina E. Vergunova³,
Dmitry A. Lukichev³, Danil A. Sergeev³, Evgenia V. Krylova^{3, 6}

¹ Research and Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation

² Belgorod State University, 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation

³ Novosibirsk National Research State University, 1 Pirogov str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation

⁴ N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 9 Academician Lavrentyev ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

⁵ Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 2, 25 Morskoy ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

⁶ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8 Academician Lavrentyev ave., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

For citation: Khavkin A.I., Nikolaychuk K.M., Stavriyani K.M., Platonova P.Ya., Novikova M.F., Tumas A.S., Vergunova E.E., Lukichev D.A., Sergeev D.A., Krylova E.V. Microbiota of the nasal cavity. Part 3. *University Therapeutic Journal*. 2025;8(2):68–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/UTJ.2026.56.70.006>.

Received: 25.01.2026

Revised: 17.02.2026

Accepted: 16.06.2026

ABSTRACT. This review presents the results of studies that emphasise the importance of the nasal cavity microbiota in the context of various diseases. The composition of the microbiota in the nasal cavity of patients with asthma differs significantly from healthy individuals, with changes in the microbiome being closely related to asthma activity and alterations in glycerolipid metabolism. The microbiota plays an important role in the pathogenesis of allergic rhinitis, especially in the context of the Th2-mediated inflammatory response. Early colonisation by certain microbes may influence the risk of developing allergic reactions. The nasal microbiota may influence susceptibility to respiratory infections, including influenza and other viral diseases, by enhancing or attenuating inflammation. Pathogenic microbes in the nasal cavity can contribute to otitis media by migrating to the middle ear, causing inflammation and infection. There is a link between the nasal cavity microbiota and the development of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis, through mechanisms involving chronic inflammation and molecular mimicry. The use of probiotics may hold promise in the treatment of various conditions including chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis and as support in the treatment of respiratory infections by improving microbiota composition and maintaining immune balance.

KEYWORDS: nasal cavity microbiota, pathogenesis, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, neurodegenerative diseases, probiotic correction of nasal cavity microbiota

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

✉ Kirill M. Nikolaychuk. E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих частях мы рассмотрели качественный и количественный состав микробиоты носовой полости, рассказали о факторах, влияющих на эти параметры, затем изучили основные функции микробиоты носовой полости. В настоящей и завершающей части цикла статей, посвященных микробиоте носовой полости, мы расскажем о ее роли в патогенезе ряда заболеваний и возможной коррекции на основе пробиотиков.

В последние десятилетия растущее внимание уделяется изучению микробиоты человека, в частности, микробиома носовой полости, который играет ключевую роль в поддержании здоровья и развитии различных заболеваний [1]. Микробиота носовой полости, состоящая из множества разнообразных микроорганизмов, оказывает существенное влияние на местный и системный иммунный ответ, а также на целостность мукозальных барьеров. Нарушения в этой деликатной экосистеме могут способствовать развитию хронических воспалительных процессов, респираторных заболеваний, аллергических реакций и даже нейродегенеративных патологий [1].

В этой статье мы рассмотрим сложные взаимосвязи между микробиотой носовой полости и различными клиническими состояниями, такими как астма, аллергический ринит, респираторные вирусные заболевания, отиты, а также связь с более глобальными неврологическими состояниями, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз.

Особое внимание будет уделено механизмам, через которые микробиом носовой полости влияет на патогенез этих заболеваний, а также возможностям коррекции микробного баланса с помощью пробиотических и пребиотических средств как части комплексного подхода к лечению и профилактике.

Помимо обзора современных научных данных, статья нацелена на выявление перспективных направлений исследований, которые могут пролить свет на новые стратегии профилактики и терапии заболеваний, связанных с дисбалансом микробиоты носовой полости. Это включает в себя не только разработку новых пробиотических подходов, но и глубокое понимание молекулярных механизмов взаимодействия между хозяином и его микробиотой (рис. 1).

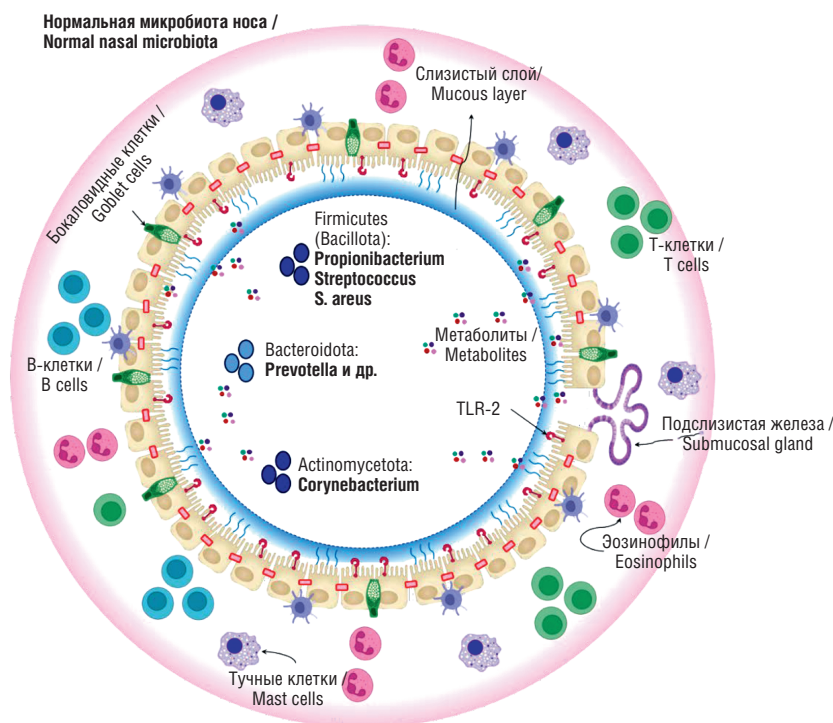


Рис. 1. Нормальная микробиота полости носа: DC — дендритные клетки, TLR-2 — Toll-like receptor 2 (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 1. Normal microbiota of the nasal cavity: DC — dendritic cells, TLR-2 — Toll-like receptor 2 (the figure is prepared by the authors)

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И РИНОСИНУСИТЫ

В современной медицине хронический риносинусит (ХРС) занимает значительное место, поскольку он затрагивает приблизительно 12% населения нашей планеты [1, 2]. Эта патология проявляется воспалительным процессом в носовых пазухах и ходах, причем ее клинические формы делятся на два основных типа: ХРС с носовыми полипами (ХРСсНП) и ХРС без носовых полипов (ХРСбНП) [3]. Однако за этой первичной классификацией скрывается более сложное деление на эндотипы, отображающие внутренние воспалительные механизмы, что расширяет понимание биологических механизмов заболевания. По результатам исследований было выявлено десять воспалительных профилей ХРС, основанных

на анализе четырнадцати маркеров. Эти профили включают маркеры, ассоциированные с эозинофилами и Th2-ответом, такие как интерлейкин (ИЛ)-5 и иммуноглобулин Е (IgE), а также маркеры, указывающие на участие нейтрофилов и провоспалительные медиаторы, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и миелопероксидазу. Кроме того, обнаружены показатели Th17/Th22-ответов, в том числе ИЛ-17А, ИЛ-22, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерферон- γ (IFN- γ) (рис. 2) [1–3].

Последние научные исследования подчеркивают значительное влияние микробиоты на функционирование иммунной системы, особенно в контексте воспалительных заболеваний, в том числе и ХРС. Было отмечено, что изменения в составе микробиоты могут способствовать переходу от здорового

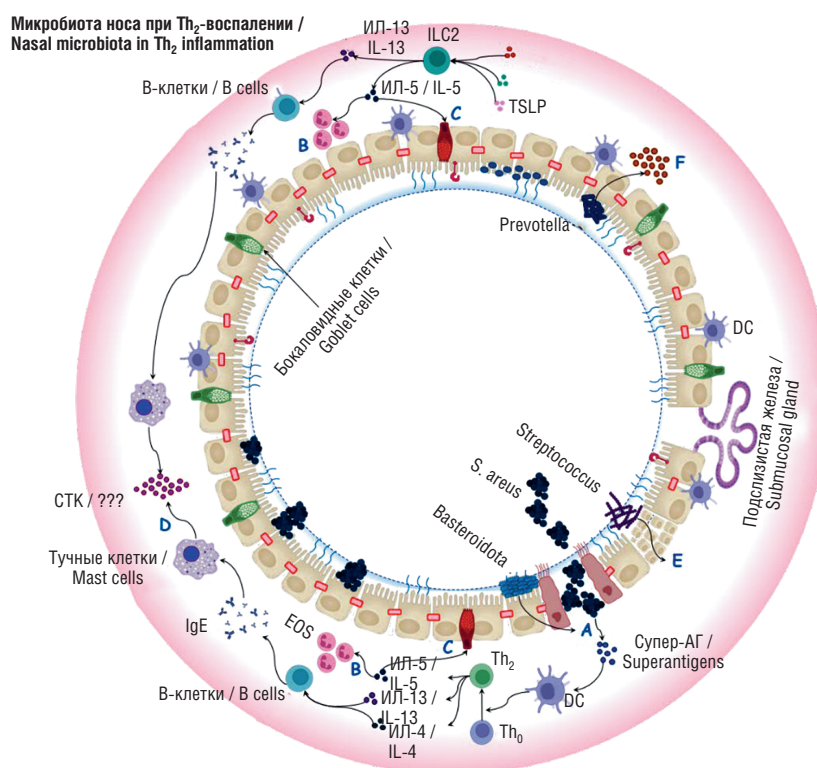


Рис. 2. Роль микробиоты носовой полости в патогенезе Th2-опосредованного воспаления при хроническом риносинусите. А — изъязвление слизистой оболочки, В — привлечение эозинофилов, С — гиперплазия бокаловидных клеток, D — дегрануляция тучных клеток, E — плоскоклеточная метаплазия, F — продукция иных провоспалительных факторов: CTK — содержимое тучных клеток, высвободившееся после дегрануляции, Супер-АГ — суперантигены, DC — дендритные клетки, EOS — эозинофилы, IgE — иммуноглобулины класса E, Th2 — Т-хелперы второго типа, Th0 — наивные Т-клетки, TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 2. The role of nasal microbiota in the pathogenesis of Th2-mediated inflammation in chronic rhinosinusitis. A — mucosal ulceration, B — eosinophil recruitment, C — goblet cell hyperplasia, D — mast cell degranulation, E — squamous cell metaplasia, F — production of other proinflammatory factors: MCC — mast cell contents released following degranulation, Super-AG — superantigens, DC — dendritic cells, EOS — eosinophils, IgE — immunoglobulin E, Th2 — type 2 T-helpers, Th0 — naive T-cells, TSLP — thymic stromal lymphopoietin (the figure is prepared by the authors)

Изменение микробиоты носовой полости при хроническом риносинусите

Таблица 1

Table 1

Changes in the nasal microbiota in chronic rhinosinusitis

Состояние / Condition	Изменение в микробиоте / Changes in microbiota	Ссылка / Link
Хронический риносинусит с полипозом (носовая полость) / Chronic rhinosinusitis with polyposis (nasal cavity)	↑ Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> ↑ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↑↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ Bacterial diversity ↑ <i>Alloiooccus</i> spp. ↑ <i>Corynebacterium</i> spp.	8
Хронический риносинусит без полипоза (носовая полость) / Chronic rhinosinusitis without polyps (nasal cavity)	↑ Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> ↑ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ Bacterial diversity ↑ <i>Staphylococcus</i> spp. ↑ <i>Streptococcus</i> spp. ↑ <i>Haemophilus</i> spp. ↑ <i>Fusobacterium</i> spp. ↓ <i>Prevotella</i> spp.	8
Хронический риносинусит (носоглотка) / Chronic rhinosinusitis (nasopharynx)	↓ <i>Corynebacterium</i> spp. ↓ <i>Propionibacterium</i> spp. ↓ <i>Anaerococcus</i> spp. ↓ <i>Finegoldia</i> spp. ↓ <i>Peptoniphilus</i> spp. ↓ <i>Staphylococcus</i> spp.	1

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

к патологическому состоянию (табл. 1). Несмотря на то что связь между микробными сообществами и развитием ХРС начинает раскрываться, данный вопрос все еще остается недостаточно исследованным, требуя дальнейших научных изысканий для глубокого понимания данной проблемы [1–3].

Исследования, проведенные на протяжении многих лет, выявили тесную связь между хроническим риносинуситом и микробиотой носовой полости [1–3]. Установлено, что нарушение баланса в микробиоте носовой полости является значимым фактором в развитии ХРС [1–3]. С развитием новых методов диагностики внимание исследователей все чаще обращается к детальному анализу микробного состава, в частности к выявлению микроорганизмов, недоступных для культивирования. Применение количественной ПЦР (qPCR), флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), масс-спектрометрии и микроматричного анализа ДНК оказалось эффективным для определения и визуализации микробных биопленок в клинических образцах пациентов с ХРС [1–3]. Внедрение технологий секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), в частности 16S рРНК секвенирования, открыло новые горизонты

в понимании вклада бактерий в патогенез ХРС, указывая на то, что изменения в составе микробных сообществ слизистой оболочки носовых пазух могут быть одной из причин данного заболевания [1–3].

Как было отмечено в предыдущих частях, метаболическое взаимодействие между микроорганизмами имеет важное значение для их сосуществования [1–3]. Так, одно из исследований показало, что один из основных бактериальных родов носовой полости — *Corynebacterium*, способны ингибировать рост *Streptococcus pneumoniae* за счет выделения триацилглицерола на поверхности кожи хозяина [1–3]. Подобные взаимодействия микробных видов могут иметь существенное значение в контексте ХРС, где, как было обнаружено, рост *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) часто ассоциируется с наличием *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes* [1–3].

Недавнее исследование, проведенное в Южной Корее, показало, что антибиотическая терапия оказывает влияние на секреторный протеом, что, в свою очередь, может быть значимым фактором при изучении протеомных изменений в условиях ХРС [4]. В нормальной микробиоте носовой полости присутствуют *Staphylococcus*, *Streptococcus*,

Propionibacterium и *Corynebacterium*, однако при ХРС наблюдаются значительные количественные и качественные изменения в микробном составе [1–4]. Эти изменения обусловлены различными факторами, включая возраст и курение, а также частое применение антибиотиков, что приводит к дестабилизации микробного равновесия [1–4]. Исследования, анализирующие микробиоту околоносовых пазух до и после антибиотикотерапии (АБТ), показали значительное уменьшение разнообразия в микробном составе. Кроме того, хирургические вмешательства на пазухах влияют на микробную экосистему, снижая обилие как бактериальных, так и грибковых популяций [1]. Метаанализ подтвердил уменьшение разнообразия и богатства бактерий при ХРС, что соответствует гипотезе о ключевом патогене, утверждающей, что определенные патогенные микроорганизмы могут стать доминирующими в условиях заболевания [1]. Нарушение микробного равновесия, приводящее к потере симбиотических видов, вызывает вопросы о причинно-следственной связи с нарушением эпителиальной целостности, и, следовательно, его проницаемости [5].

Наиболее важным выводом из этих исследований является понимание того, как нарушение микробного баланса может приводить к потере симбиотических видов и изменению нормальной флоры. Это изменение микробного ландшафта в слизистой оболочке может являться не только следствием, но и причиной нарушения целостности эпителия, что требует дальнейшего глубокого исследования [5].

Специфическим аспектом в динамике микробиоты при ХРС является увеличение количества *S. aureus* у пациентов, страдающих ХРС [1]. Этот микроорганизм продуцирует энтеротоксины, действующие как суперантигены, инициирующие Th-2 тип воспаления и стимулирующие выработку цитокинов, таких как ИЛ-13, ИЛ-4 и ИЛ-5, что характерно для ХРС типа 2 [1]. Увеличение численности *Bacteroides* коррелирует с формированием язв на слизистой оболочке [1–5], в то время как высокая концентрация *Streptococcus* ассоциируется со сквамозной метаплазией [1]. Ассоциация *Prevotella* с высвобождением провоспалительных цитокинов [1] и индукция фунгальной протеазы, активирующей врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, продуцирующие ИЛ-5 и ИЛ-13, связана с производством TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин). TSLP способствует развитию Th2-клеточного ответа, активируя дендрит-

ные клетки и взаимодействуя с врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2), что приводит к выработке цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Эти цитокины участвуют в развитии воспаления [1].

В современной клинической практике ХРС, не связанный с Th-2 ответом, представляет собой сложный патологический феномен, требующий уточненной диагностической и терапевтической стратегии. Ввиду преобладания исследований, сосредоточенных на ХРС, ассоциированном с Th-2 ответом, возникает острая необходимость в детализации подходов к изучению ХРС, не связанного с Th-2 ответом [1]. Известно, что определенные медицинские состояния, включая острую форму риносинусита, часто вызываемую вирусными инфекциями респираторного тракта, а также астму, тонзиллит, бронхит, аллергический и неаллергический ринит, пневмонию и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, могут способствовать развитию ХРС, не связанного с Th-2 ответом. Особенное внимание следует уделить пациентам с иммунодефицитными состояниями, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), муковисцидоз и дискинезию ресничек дыхательных путей, так как они предрасположены к развитию данной формы ХРС [1].

Морфологическое исследование слизистой оболочки пациентов с ХРС, не связанным с Th-2 ответом, показало относительное снижение уровней эозинофилов и плазмочитов по сравнению с ХРС, ассоциированным с Th-2 ответом. Однако отмечается более высокое присутствие нейтрофилов, что свидетельствует о нейтрофильном воспалении, обычно обусловленном инфекционными агентами или экзогенными раздражителями [6]. В ХРС, не связанном с Th-2 ответом, наблюдается равномерное распределение воспалительных процессов, опосредованных клетками Th1 и Th17, что указывает на сбалансированное участие воспалительных реакций 1-го и 3-го типов.

Инвазия патогенов приводит к активации дендритных клеток и последующей секреции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- α , в носовой оболочке. В частности, было выявлено, что риновирусы могут инициировать данный процесс [1]. Эпителиальные клетки, секретируя ИЛ-8, играют ключевую роль в привлечении нейтрофилов, что ведет к пролиферации слизистых клеток и нарушению их тесных соединений [1].

Установлена значительная корреляция между общим количеством этих бактерий и

уровнями ИЛ-8, а также числом нейтрофилов в мокроте. Согласно одному из исследований, микробиота в носовых ходах пациентов с ХРС, не связанным с Th-2 ответом, оказалась менее разнообразной по сравнению со здоровыми лицами или пациентами с ХРС, ассоциированным с Th-2 ответом. При этом *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Haemophilus* и *Streptococcus* выявлены как основные бактериальные агенты [1], что подчеркивает их роль в стимуляции продукции ИЛ-8 и мобилизации нейтрофилов.

В некоторых исследованиях обнаружено повышение уровня рецепторов ИЛ-22 в ХРС, не связанном с Th-2 ответом (рис. 3). Производство ИЛ-22, по данным исследований, может быть индуцировано бактериями рода *Clostridium* в кишечнике [1]. Накопленные данные из исследования 51 пациента с ХРС позволяют предположить, что увеличение уровня

рецепторов ИЛ-22 в данной форме ХРС может быть связано с преобладанием *Clostridium* в назальной микробиоте и сопутствующим производством цитокина ИЛ-22 [1].

Еще ряд научных исследований показывает связь между микробиотой и этиологией ХРС. Так, предположения о воспалительных реакциях, инициированных инфекцией в синусных полостях, остаются предметом активного изучения. Эти процессы могут приводить к хроническим патологическим изменениям и симптомам, характерным для ХРС [7, 8]. Обширные исследования показали, что назальная микробиота взрослых пациентов с ХРС обычно характеризуется присутствием коагулазонегативных *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [8].

Недавно проведенное исследование, посвященное анализу микробиоты среднего и нижнего носовых ходов у пациентов с ХРС,

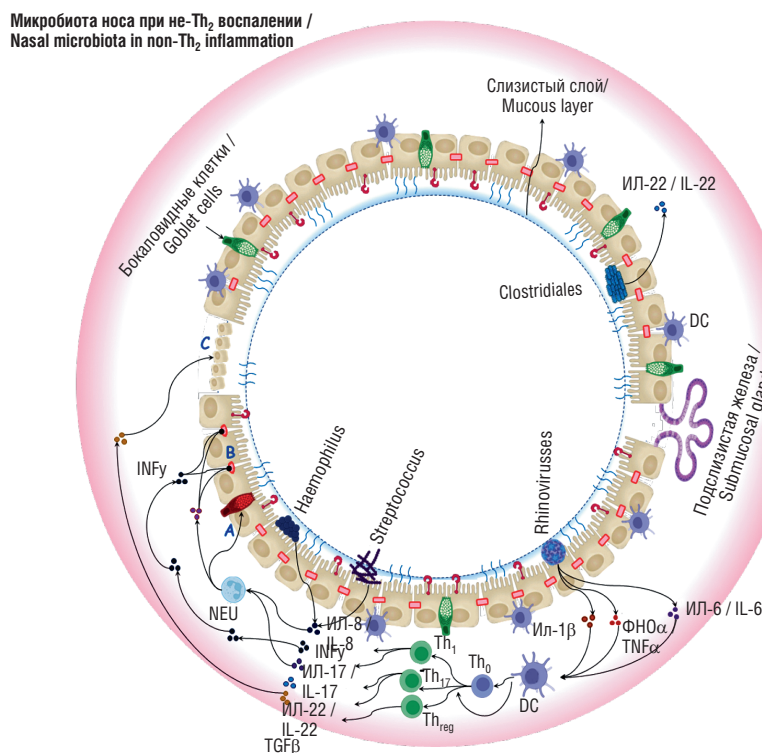


Рис. 3. Роль микробиоты носовой полости в патогенезе не-Th2-опосредованного воспаления при ХРС. А — гиперплазия бокаловидных клеток, В — нарушение структуры плотных контактов, С — эпителиально-мезенхимальный переход морфологии клеток формирующих слизистую оболочку: ФНОα — фактор некроза опухоли-альфа, DC — дендритные клетки, INFγ — интерферон гамма, NEU — нейтрофилы, OSM — нейтрофильный онкостатин М, TGFβ — трансформирующий фактор роста бета, Th0 — наивные Т-клетки, Th1 — Т-хелперы первого типа, Th17 — Т-хелперы семнадцатого типа (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 3. The role of nasal microbiota in the pathogenesis of non-Th₂-mediated inflammation in CRS. A — goblet cell hyperplasia, B — disruption of the structure of tight junctions, C — epithelial-mesenchymal transition of the morphology of cells forming the mucous membrane: TNFα — tumor necrosis factor-alpha, DC — dendritic cells, INFγ — interferon gamma, NEU — neutrophils, OSM — neutrophil oncostatin M, TGFβ — transforming growth factor beta, Th0 — naive T cells, Th1 — T helper cells type 1, Th17 — T helper cells type 17 (the figure is prepared by the authors)

выявило, что у пациентов с ХРСБНП в среднем носовом ходе наблюдается увеличение численности представителей *Streptococcus*, *Haemophilus* и *Fusobacterium*, одновременно с уменьшением микробного разнообразия. В контрасте с этим, у пациентов с ХРСсНП наблюдается доминирование *Staphylococcus*, *Alloicoccus* и *Corynebacterium* [1].

В другом исследовании при помощи 16S рРНК секвенирования были проанализированы образцы, взятые во время эндоскопической хирургии пазух у пациентов с ХРС и здоровых людей (группа контроля). Определено, что пациенты с ХРС разделяются на подгруппы, каждая из которых обладает специфической бактериальной колонизацией, уникальными генными путями и индивидуальными иммунными ответами. Группа, обогащенная *Streptococcaceae*, ассоциирована с провоспалительными реакциями типа Th-1 и главным образом связана с путем биосинтеза ансамицина. Аналогично, подгруппа с преобладанием *Pseudomonadaceae* способствует развитию провоспалительных ответов Th-1, при этом ассоциируется с метаболическими путями триптофана. Заметно отличается подгруппа, доминируемая *Corynebacteriaceae*, которая ведет к активации сигнальных путей пероксисом-активированных рецепторов γ , усиливает экспрессию ИЛ-5 и значительно чаще встречается у пациентов с носовыми полипами [1–5].

Исследования детской выборки показали, что уменьшение бактериального разнообразия у детей в возрасте до 18 месяцев коррелирует с развитием ринита. В частности, отмечалась инверсная зависимость между концентрацией бактерий *Corynebacterium* и проявлением симптоматики данного заболевания [1]. Напротив, в группе пациентов, страдающих ХРС, наблюдалось увеличение количества *Corynebacterium* [1], что подчеркивает сложность понимания микробной динамики при данном заболевании.

В контексте хирургического лечения ХРС, выявлена прямая связь между успешностью постоперационного исхода и бактериальным разнообразием в момент операции, где ключевую роль играло повышенное количество *Actinobacteria* [1, 9].

Дальнейшее изучение микробиоты носа пациентов с ХРС выявило этнические различия: у латиноамериканцев было зафиксировано меньшее микробное разнообразие и более высокая концентрация бактерий рода *Burkholderia* по сравнению с кавказскими американцами [10].

В заключение, следует отметить, что развитие ХРС связано с рядом факторов риска, включая астму, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), наличие определенных генетических маркеров, ревматоидный артрит, мигрень и курение [9].

При потере целостности эпителия уменьшается количество молекул распознавания образцов, что создает благоприятные условия для проникновения бактерий через слизистый барьер при ХРС. Язвенное поражение слизистой связано с увеличением численности *Bacteroides*, в то время как плоскоклеточная метаплазия ассоциирована с увеличением численности *Streptococcus*; энтеротоксины, продуцируемые *S. aureus*, могут действовать как суперантигены и способствовать развитию воспаления по типу Th-2, ведущего к продукции цитокинов, таких как ИЛ-13, ИЛ-4 и ИЛ-5. Одновременно *Prevotella* связана с высвобождением провоспалительных цитокинов, а фунгальные протеазы могут индуцировать продукцию TSLP, что приводит к активации ILC2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа), продуцирующих ИЛ-5 и ИЛ-13.

В условиях, не относящихся к ХРС опосредованным Th2-воспалению, увеличение количества *Haemophilus* или *Streptococcus* может быть связано с повышенным уровнем ИЛ-8 и количеством нейтрофилов. Риновирус может увеличивать уровни ИЛ-1B1, ИЛ-6 и TNF- α , способствовать дифференциации дендритных клеток и усиливать выработку ИЛ-22. В то же время увеличение численности *Clostridiales* также повышает уровни ИЛ-22.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И АСТМА

Исследования последнего времени показали важную роль микробиоты носовой полости в процессах формирования, развития и определения степени тяжести астмы (табл. 2) [32–38]. Было установлено, что состав микробиома в носу у пациентов с активной и неактивной формами астмы отличается от состава у здоровых людей [1–5]. У больных астмой отмечается повышенное содержание микроорганизмов из родов *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, особенно видов *Prevotella buccalis* (*P. buccalis*) и *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*) [1]. Установлено, что концентрация *P. buccalis*, *G. vaginalis*, *Dialister invisus* и *Alkanindiges hongkongensis* тесно связана с активностью астматического процесса, что в свою очередь коррелирует с изменениями в метаболизме глицеролипидов бактерий [1].

Таблица 2

Изменение микробиоты носовой полости при астме

Table 2

Changes in the nasal microbiota in asthma

Состояние / Condition	Изменение в микробиоте / Changes in microbiota	Ссылка / Link
Астма (носовая полость — общие изменения) / Asthma (nasal cavity — general changes)	↑ <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ Бактериальное разнообразие ↓ <i>Corynebacterium</i> , ↓ <i>Moraxella</i>	8, 15
Ремиссия астмы (носоглотка) / Asthma remission (nasopharynx)	↑ <i>Dialister</i>	1
Обострение астмы (носоглотка) / Asthma exacerbation (nasopharynx)	↑ <i>Gardnerella</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Alkanindiges</i>	1
Обструктивное апноэ сна (носоглотка) / Obstructive sleep apnea (nasopharynx)	↑ <i>Streptococcus</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Veillonella</i>	1

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Было показано, что микробиота носоглотки в первый год жизни является ключевым фактором, влияющим на риск развития астмы и степень воспалительных реакций, связанных с этим заболеванием. Особенно значимым предиктором риска развития астмы являлась ранняя асимптоматическая колонизация *Streptococcus* [1]. Также было показано, что у детей и подростков с астмой микробиота носа имеет особенности, существенно отличающиеся от здоровых детей, и эти различия обусловлены фенотипическими характеристиками астмы [1].

В одной из работ авторы использовали метод секвенирования 16S рРНК для анализа микробиоты носоглотки у детей, страдающих астмой, и выявили, что в ней преобладают *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Prevotella* и *Dolosigranulum*, что отличается от назальной микробиоты взрослых [1–3].

В рамках современных исследований было выявлено, что у детей, страдающих астмой, в носовых проходах присутствуют патогенные бактерии, включая *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Haemophilus*, с частотой более 95%. Эти данные подчеркивают значимость микробного состава в патогенезе астмы. Вариации в абсолютной численности и биоразнообразии бактериальных типов, таких как *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*, коррелируют с различными фенотипами астмы [41]. Более того, было установлено, что

наличие в носовой микрофлоре доминирующих колоний рода *Corynebacterium* ассоциируется с более эффективным контролем астмы, в отличие от доминирования рода *Moraxella*, которое связывают с учащением обострений заболевания [11].

Дальнейшие исследования выявили, что развитие астмы у детей в возрасте 7,5 лет коррелирует с увеличением колонизации *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) к 13-месячному возрасту, тогда как в возрасте 2 месяцев такая ассоциация не обнаружена [12]. Интересно, что доминирование *Moraxella* в период с 2 до 13 месяцев повышает риск развития астмы в детском возрасте [13].

Исследование этнических различий в распространенности астмы в Соединенных Штатах Америки (США) показало, что заболеваемость существенно выше среди пуэрториканцев (19,2%) и афроамериканцев (12,7%), по сравнению с кавказцами (8%) и мексиканцами (6,4%) [9]. Статистика смертности также подтверждает этнические различия, указывая на значительно более высокий уровень смертности от астмы среди афроамериканцев — почти в 8 раз выше для детей и в 3 раза выше для взрослых, чем среди кавказцев [9].

Исследование бактериального разнообразия в слюне афроамериканских детей, как с астмой, так и без нее, выявило более высокую концентрацию патогенных видов у астматиков. Анализ показал значительные различия в относительной численности родов

Streptococcus и *Veillonella*, с 13,0% против 18,3% и 11,1% против 8,0% соответственно, при этом связь с родами *Moraxella*, *Neisseria* и *Haemophilus* не была подтверждена. Тем не менее обнаружено, что тип *Proteobacteria* в целом был более распространен у детей с астмой (27,7%), чем у здоровых детей (25,4%) [14].

Стоит помнить, что факторы, определяющие состав микробиоты, также могут являться факторами развития астмы, к таковым можно отнести: аллергия или атопия, инфекции верхних дыхательных путей, храп, патологии среднего уха, воздействие пассивного курения и низкий социально-экономический статус [9, 15, 16].

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

В современной аллергологии аллергический ринит (АР) рассматривается как проявление гиперчувствительности первого типа, реализующее свой патогенез через Th-2 опосредованный воспалительный ответ (табл. 3). Согласно эпидемиологическим исследованиям, АР охватывает приблизительно 25% взрослого населения и более 50% детской популяции [3–7]. Прежде АР традиционно воспринимался как локальное поражение носовой полости, однако современные научные данные корректируют этот взгляд, подчеркивая его роль в контексте системных заболеваний дыхательных путей, часто сопутствующих астме [11–14].

Патогенез АР обусловлен воздействием аллергенов (плесень, пыльца, домашняя пыль, экскременты клещей), инициирующих каскад иммунных реакций. Эти реакции включают синтез IgE, активацию эозинофилов, привлечение

тучных клеток и дегрануляцию базофилов, что в конечном итоге манифестируется многочисленными симптомами аллергического ринита [1]. В связи с этим минимизация контакта с аллергенами выступает в качестве краеугольного камня в лечении данного заболевания (рис. 4) [1].

В терапевтическом плане преимущество отдается использованию интраназальных кортикостероидов, обладающих высокой эффективностью. При недостаточной реакции на указанные средства переходят ко второй линии препаратов, включающей антигистаминные препараты, деконгестанты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и методы безлекарственного вмешательства, такие как промывание носа. В случаях устойчивых форм АР обосновано применение подкожной или сублингвальной иммунотерапии [1].

Прогресс в понимании анафилаксии раскрыл важную роль дендритных клеток (ДК) и Th2-клеток после экспозиции к аллергенам в механизме развития АР [17]. Взаимодействие эпителиальных клеток слизистой и ДК инициирует клонирование и расширение аллерген-специфичных Th2-клеток, играющих ключевую роль в патогенезе заболевания [1]. Активация врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) происходит под действием цитокинов ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP, что стимулирует продукцию Th2-цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, и способствует индукции синтеза IgE, а также привлечению эозинофилов [18]. Исследования показывают, что уровень ИЛ-17 в сыворотке крови в периоды пиковой активности пыльцы коррелирует с увеличением тяжести аллергических реакций, что позволяет рассматривать ИЛ-17 как потенциальный маркер тяжести АР. Более того, миелоидные ДК у лиц с аллергией на пыльцу в условиях *in vitro* демонстрируют повышенную тенденцию к индукции секреции ИЛ-17 Т-клетками [1]. К тому же, вирусные инфекции могут усугублять симптомы АР, при этом факторы, такие как стадия заболевания, генетическая предрасположенность, пол и возраст при вирусной инфекции, играют роль в тяжести аллергической реакции.

Во взаимоотношениях между микробиотой и хозяином скрывается ключ к пониманию некоторых аспектов этиологии аллергических заболеваний. Научные исследования последних лет проливают свет на механизмы, по которым симбиоз микробной флоры и иммунной системы организма способствует поддержанию гомеостаза. Дефицит симбиотических

Таблица 3

Изменение микробиоты носовой полости при аллергическом рините

Table 3

Changes in the nasal microbiota in allergic rhinitis

Состояние / Condition	Изменение в микробиоте / Changes in microbiota	Ссылка / Link
Аллергический ринит / Allergic rhinitis	↑ <i>S. aureus</i> ↑ <i>Propionibacterium</i> ↑ <i>Corynebacterium</i> ↓ <i>Prevotella</i> ↓ <i>Streptococcus</i>	1

Таблица составлена авторами /
The table is prepared by the authors

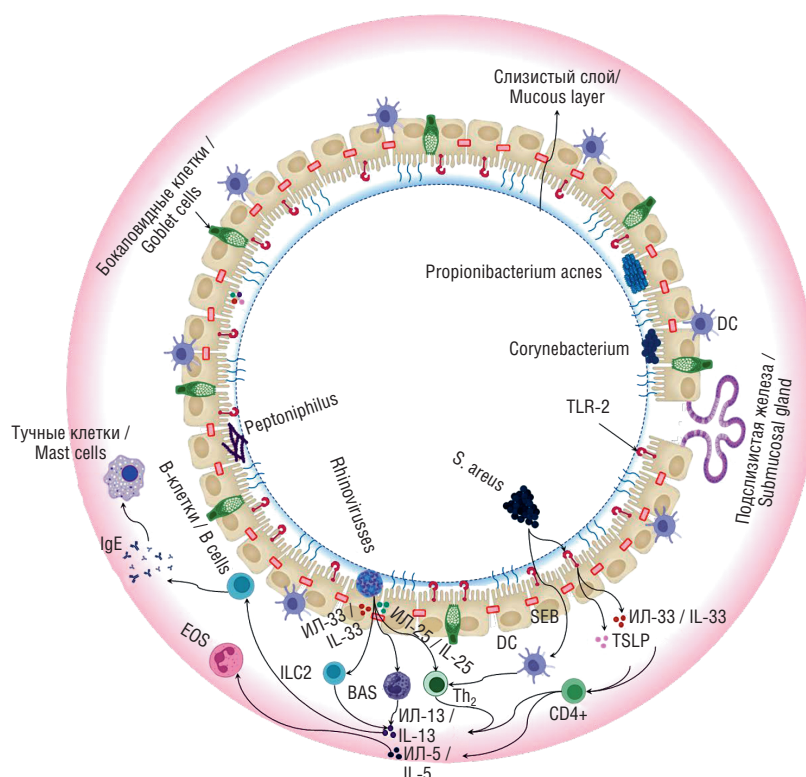


Рис. 4. Роль микробиоты носовой полости в патогенезе аллергического ринита: BAS — базофилы, DC — дендритные клетки, EOS — эозинофилы, IgE — иммуноглобулины класса E, ILC2 — врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, SEB — энтеротоксин стафилококка B, Th2 — T-хелперы второго типа, TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 4. The role of nasal microbiota in the pathogenesis of allergic rhinitis: BAS — basophils, DC — dendritic cells, EOS — eosinophils, IgE — immunoglobulin class E, ILC2 — innate lymphoid cells type 2, SEB — staphylococcal enterotoxin B, Th2 — T-helper cells type 2, TSLP — thymic stromal lymphopoietin (the figure is prepared by the authors)

микроорганизмов вызывает нарушение иммунной регуляции, что проявляется в увеличении численности базофилов, лимфоцитов и эозинофилов, усилении функции Th2-клеток и обострении аллергического воспаления, сопровождаемого снижением количества Treg и Th17 клеток [1].

Исследование микробной среды слизистой оболочки носа открыло новые аспекты в понимании аллергического ринита (АР). Нормальная флора, представленная *S. aureus*, *Propionibacterium*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Bacteroidetes* и *Streptococcus*, в случае АР терпит кардинальные изменения. Замечено значительное увеличение количества *S. aureus*, *Propionibacterium* и *Corynebacterium*, в то время как концентрация *Prevotella* и *Streptococcus* снижается [1]. Анализ микробиоты нижней носовой раковины у пациентов с АР методом 454 пирросеквенирования показал связь дисбиоза с повышенным уровнем IgE, подчеркивая важность микробного баланса для развития данного аллергического заболевания.

В верхних дыхательных путях микробиота играет решающую роль в индукции иммунного ответа, опосредованного Th2-хелперами. Обнаружено, что взаимодействие *S. aureus* с Toll-подобным рецептором 2 (TLR2) инициирует секрецию ИЛ-5 и ИЛ-13 через медиаторы ИЛ-33 и TSLP, производимые эпителиальными клетками дыхательных путей [1]. Кроме того, стафилококковый энтеротоксин В (SEB), продуцируемый *S. Aureus*, провоцирует выделение ИЛ-5 и ИЛ-13 Th2-клетками [1]. В контексте аллергической астмы и респираторных аллергий высока роль риновируса, поскольку он способствует усилению иммунного ответа, опосредованного Th2-хелперами. Эпителиальные клетки дыхательных путей, стимулированные риновирусом, секретируют ИЛ-25 и ИЛ-33, что приводит к активации Th2-клеток, ILC2 и базофилов и последующему высвобождению ИЛ-5 и ИЛ-13, усиливая тем самым данный тип иммунного ответа. ИЛ-5 способствует привлечению и активации эозинофилов, а ИЛ-13 увели-

чивает экспрессию класса МНС-II (главный комплекс гистосовместимости 2-го типа) на В-клетках. В свою очередь, МНС-II облегчают эффективное представление антигенов и активацию Т-клеток. Кроме того, ИЛ-13 способствует процессу изотипического переключения в В-клетках, ведущему к производству IgE. IgE может связываться с рецепторами на тучных клетках, что приводит к их активации и дегрануляции с последующим высвобождением воспалительных медиаторов, являющихся ключевыми факторами аллергической реакции [1].

Следует особо отметить, что совместное воздействие вирусов и бактерий на организм открывает новую страницу в изучении респираторных заболеваний. Коинфекции увеличивают риск повторной госпитализации у пациентов с астмой [1], усиливают взаимодействие между *Haemophilus influenzae* и риновирусом в эпителиальных клетках [1] и ведут к более тяжелым формам воспаления дыхательных путей у детей, инфицированных *Mycoplasma pneumoniae* и вирусом, по сравнению с инфекцией одним вирусом [59]. Эти данные подчеркивают значимость комплексного подхода к изучению микробного состава и его влияния на иммунную систему в контексте аллергических и инфекционных процессов.

У пациентов с аллергическим ринитом *S. aureus* может вызывать производство ИЛ-5 и ИЛ-13, связываясь с TLR2. Стафилококковый энтеротоксин В (SEB) может индуцировать высвобождение ИЛ-5 и ИЛ-13, воздействуя на Т-хелперные клетки 2-го типа (Th2). Риновирус стимулирует человеческие респираторные эпителиальные клетки к производству ИЛ-25 и ИЛ-33, которые, связываясь с Th2-клетками, группой 2 иннативных лимфоидных клеток (ILC2) и базофилами, способствуют выработке ИЛ-5 и ИЛ-13.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В последние годы накоплено значительное количество доказательств, указывающих на фундаментальную роль назальной микробиоты в регуляции иммунной защиты организма путем взаимодействия с *S. aureus*, риновирусом и вирусом гриппа А [8, 19]. Эта взаимосвязь, в частности между вирусами гриппа и клетками носового эпителия, регулируется сложной системой взаимодействий внутри микробиоты носовой полости (табл. 4). Та-

кое взаимодействие определяет активность и модулирует как звено врожденного, так и адаптивного иммунных ответов, что, в свою очередь, влияет на уровень восприимчивости к инфекционным агентам [8].

Исследования показывают, что реакция организма на респираторные вирусы способствует адаптации микробного состава носоглотки, тем самым повышая ее способность сопротивляться патогенам [8]. В частности, фиксируется изменение микробиома при инфекции вирусом гриппа А, характеризующееся увеличением количества патогенных бактерий [8]. Так, в одном из исследований, в котором здоровым взрослым вводили живую аттенуированную интраназальную вакцину против гриппа, показано увеличение биоразнообразия микробиома и колебания в уровнях специфических IgA-антител [8]. В другом исследовании отмечена повышенная колонизация *Streptococcus pneumoniae* и *S. aureus* в носоглотке у людей, инфицированных вирусом гриппа А [8]. При этом было выявлено, что *S. pneumoniae* может формировать взаимовыгодные ассоциации с вирусом гриппа А, увеличивая его способность к передаче [8]. В еще одной работе было продемонстрировано, что микробиота носоглотки у пациентов с гриппом А существенно отличается от микробиоты здоровых людей, выделяясь преимущественным наличием таких бактерий, как *Streptococcus* и *Moraxella* [8]. Существуют и другие исследования, указывающие на то, что повышение численности *Moraxella* способствует развитию острых респираторных инфекций [20]. Имеются работы, описывающие роль рода *Streptococcus* и вида *Prevotella salivae* в изменении восприимчивости к вирусным инфекциям, в частности к вирусам гриппа А и В [21]. Так, *S. pneumoniae* способен выделять протеазы, активирующие вирусный гемагглютинин и модулирующие иммунный ответ хозяина, что способствует усилению инфекции гриппом А [8]. Таким образом, инфекции, вызываемые этими вирусами, инициируют противовирусный иммунный ответ, который, в свою очередь, ведет к изменениям в микробном составе и функциях, повышая восприимчивость к вторичным бактериальным инфекциям. Последние при таких условиях проявляются в более тяжелой клинической форме.

При анализе влияния респираторных вирусов на назальный микробиом выявляются четкие паттерны межвидовых взаимодействий. Установлено, что риновирусная инфекция

Таблица 4

Изменение микробиоты носовой полости при респираторных вирусных заболеваниях

Table 4

Changes in the nasal microbiota during respiratory viral diseases

Состояние / Condition	Изменение в микробиоте / Changes in microbiota	Ссылка / Link
Вирус гриппа А / Influenza A virus	↑ <i>Pathogenic bacteria</i> ↑ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↑ <i>Phyllobacterium</i> spp. ↑ <i>Moraxella</i> spp. ↑ <i>Corynebacterium</i> spp. ↑ <i>Dolosigranulum</i> spp. ↓ <i>Pseudomonas</i> spp.	8
Вирус гриппа А (носоглотка/ротоглотка — дети, Китай) / Influenza A virus (nasopharynx/oropharynx — children, China)	↑ <i>Dolosigranulum</i> spp. ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↑ <i>Phyllobacterium</i> spp. ↑ <i>Moraxella</i> spp.	8
Риновирус А / Rhinovirus A	↑ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ↑ <i>Haemophilus</i> spp. ↑ <i>Staphylococcus aureus</i>	8
Риновирус С / Rhinovirus C	↑ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ↑ <i>Staphylococcus aureus</i> ↑ <i>Moraxella</i> spp.	8,22
Аденовирус / Adenovirus	↑ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	8
Респираторно-синцитиальный вирус / Respiratory syncytial virus	↑ <i>Haemophilus</i> spp.	8,22
SARS-CoV-2 (задняя часть носоглотки — дети) / SARS-CoV-2 (posterior nasopharynx — children)	↓ <i>Bacteroidetes</i> ↓ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Pseudomonas</i> ↑ <i>Herbaspirillum</i> ↑ <i>Burkholderia</i> ↑ <i>Comamonadaceae</i> U	28
SARS-CoV-2 (взрослые — мазки из горла) / SARS-CoV-2 (adults — throat swab)	↑ <i>Bacteroidales</i> ↑ <i>Fusobacterium</i> ↑ <i>Porphyromonas</i> ↑ <i>Prevotella</i> ↑ <i>Neisseria</i>	29
SARS-CoV-2 (взрослые — мазок из среднего носового хода) / SARS-CoV-2 (adults — middle nasal meatal swab)	↑ <i>Peptoniphilus lacrimalis</i> ↑ <i>Campylobacter hominis</i> ↑ <i>Prevotella 9 copri</i> ↑ <i>Anaerococcus</i> ↓ <i>Corynebacterium</i> ↓ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ↓ <i>Prevotella disiens</i> ↓ <i>Corynebacterium</i>	25

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

приводит к значимому увеличению плотности популяции *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). В целом инфицирование респираторными вирусными агентами (включая вирусы гриппа, аденовирусы и риновирусы) индуцирует избыточную колонизацию носоглотки *S. pneumoniae*, что существенно повы-

шает риск развития инвазивной пневмококковой пневмонии. Выявлены также выраженные различия в структуре назального микробиома у младенцев в зависимости от этиологии вирусного поражения: профили микробиоты принципиально различаются при риновирусной инфекции и инфицировании респиратор-

но-синцитиальным вирусом (PCV) [8]. При этом конкретные штаммы риновируса коррелируют с определенными бактериальными профилями носоглотки, а восприимчивость к риновирусам серотипов А и С напрямую детерминирована составом преобладающего микробного сообщества [22]. Существует и обратная связь, при которой характер бактериального доминирования влияет на персистенцию вирусов: в частности, превалирование бактерий рода *Haemophilus* в носоглотке ассоциировано с пролонгированной элиминацией PCV у младенцев, госпитализированных по поводу бронхоолита [23].

В контексте исследований, анализирующих социальные и биологические детерминанты здоровья, обращает на себя внимание изучение расовых и этнических различий в исходах респираторных заболеваний. В частности, было выявлено, что афроамериканцы, латиноамериканцы, азиаты, тихоокеанские островитяне и коренные американцы имеют более высокую вероятность смерти от сепсиса, связанного с респираторной недостаточностью, по сравнению с кавказцами [10]. Эти выводы подчеркивают важность понимания сложных взаимодействий между микробиомом, вирусно-индуцированными изменениями иммунного ответа и ростом численности патогенных бактерий, особенно на фоне уменьшения микробного разнообразия [8].

В контексте глобальной пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, который связывается с рецепторами ACE2 (ангиотензин-превращающий фермент 2), особенно выраженными в носовых бокаловидных и реснитчатых клетках, были замечены интересные микробные корреляции. Исследования показали, что *Deinococcus thermus* встречается исключительно у контрольной группы, не страдающей от COVID-19, в отличие от пациентов в отделениях интенсивной терапии. При этом наблюдались изменения в микробиоме у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания [24]. Различия в микробной флоре могут указывать на изменения в иммунной среде, способствующие различным клиническим исходам инфекции [25]. Было также выявлено, что расовые и этнические различия существуют не только в распространенности респираторных заболеваний, но и в уровне заболеваемости COVID-19, что подчеркивает значимость социально-биологических факторов в распределении здоровья и болезни среди разных популяций [26].

Наконец, среди факторов риска, связанных с более высокой уязвимостью к COVID-19, выделяются гипертония, ишемическая болезнь сердца, диабет и респираторные заболевания [27, 28, 29].

Таким образом, комплексное изучение назального микробиома открывает новые перспективы для разработки целенаправленных пробиотических стратегий, нацеленных на укрепление иммунной защиты и профилактику респираторных инфекций.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И СРЕДНИЙ ОТИТ

В современной микробиологии отита особое внимание уделяется изучению микробиома носа, который, как подтверждено недавними исследованиями, играет важную роль в развитии этого заболевания. Анализируя динамику патогенной микрофлоры, ученые обнаружили, что увеличенное присутствие патогенных бактерий в носовой полости способствует их миграции в среднее ухо, что, в свою очередь, повышает риск возникновения отита (табл. 5) [8].

В одной из работ было проведено комплексное исследование микробиоты носоглотки у 163 младенцев. Методом пирро-секвенирования 16S рРНК установлено, что микробиота младенцев с острым отитом характеризуется сниженным содержанием комменсальных микроорганизмов по сравнению с группой здоровых детей, что указывает на важность этих бактерий в поддержании здоровья носоглотки [8]. К тому же в этой группе пациентов было выявлено повышенное присутствие бактерий родов *Moraxella*, *Streptococcus* и *Pasteurella* [8]. В другом исследовании было показано, что колонизация носовой полости *S. pneumoniae* значительно увеличивает риск развития отита у детей [8]. Также была подтверждена связь между увеличением риска отита и наличием в носовой микрофлоре таких бактерий, как *Haemophilus*, *Actinomyces*, *Rothia*, *Neisseria* и *Veillonella* [8]. В то же время присутствие в микробиоте носовой полости *Corynebacterium*, *Dolosigranulum*, *Propionibacterium*, *Lactococcus* и *Staphylococcus* было связано со снижением риска заражения пневмококковой инфекцией и последующего развития отита [8].

В исследовании, охватившем популяцию из 11 349 младенцев с нормальной массой тела при рождении, была рассмотрена эпидемиология среднего отита — заболевания, широко распространенного среди педиатрической

Таблица 5

Изменение микробиоты носовой полости при среднем отите

Table 5

Changes in the nasal microbiota in otitis media

Состояние / Condition	Изменение в микробиоте / Changes in microbiota	Ссылка / Link
Изменение при среднем отите в общем / Changes in otitis media in general	↑ <i>Moraxella</i> spp. ↑ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ↑ <i>Pasteurella</i> spp. ↑ <i>Haemophilus</i> spp. ↑ <i>Actinomyces</i> spp. ↑ <i>Rothia</i> spp. ↑ <i>Neisseria</i> spp. ↑ <i>Veillonella</i> spp. ↓ <i>Commensal bacteria</i> ↓ Bacterial diversity ↓ <i>Lactococcus</i> spp. ↓ <i>Propionibacterium</i> spp. ↓ <i>Corynebacterium</i> spp. ↓ <i>Dolosigranulum</i> spp. ↓ <i>Staphylococcus</i> spp. ↓ <i>Pseudomonas</i> spp. ↓ <i>Myroides</i> spp. ↓ <i>Yersinia</i> spp. ↓ <i>Sphingomonas</i> spp.	8
Изменение при рецидивирующем течении среднего отита / Changes in recurrent otitis media	↑ <i>Gemella</i> spp. ↑ <i>Neisseria</i> spp. ↓ <i>Corynebacterium</i> spp. ↓ <i>Dolosigranulum</i> spp.	8

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

популяции. Анализ показал, что этиология этого заболевания мультифакторна и включает в себя не только генетические, но и экологические аспекты. Важное наблюдение касается расовых и этнических различий в распространенности отита: было установлено, что младенцы афроамериканского и азиатского происхождения демонстрируют меньшую частоту постановки этого диагноза по сравнению с кавказскими младенцами [10].

Дополнительное изучение бактериальной флоры, ассоциированной с хроническим экссудативным средним отитом, выявило преобладание специфических микробных сообществ, характеризующихся наличием *Corynebacterium*, *Streptococcus* и *Moraxella*. Основные возбудители, связанные с патогенезом отита, включают *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus*. Отметим, что в контексте острого отита также наблюдается изменение баланса микробиоты, характеризующееся увеличением количества *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria* при одновременном снижении численности *Staphylococcus* и *Corynebacterium* [30].

Дальнейшие исследования показали, что микробиомы носоглотки у пациентов с рецидивирующим острым отитом значительно отличаются от таковых у здоровых лиц. В частности, у пациентов с рецидивирующим отитом чаще обнаруживались *Gemella* и *Neisseria*, тогда как у здоровых доминировали *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*, что подчеркивает роль микробиома в предрасположенности к рецидивам заболевания [8]. Другое исследование, проведенное на основе анализа 971 образца носоглоточного секрета, у пациентов с острым отитом выявило преобладание патогенов, таких как *Moraxella*, *Haemophilus* и *Streptococcus*. Такое изменение микробиоты сопровождалось уменьшением бактериального разнообразия, что указывает на смещение микробного баланса в сторону патогенеза отита [8]. Во время эпизодов острого отита наблюдалось не только увеличение численности этих патогенов, но и снижение количества *Pseudomonas*, *Myroides*, *Yersinia* и *Sphingomonas*, подчеркивая изменения в микробной среде при развитии заболевания [8].

Риск развития хронического отита коррелирует с рядом факторов. В частности,

исследования подчеркивают значимость аллергии или атопии, верхних респираторных инфекций, храпа, предшествующих эпизодов острого отита, пассивного воздействия табачного дыма и низкого социально-экономического статуса. Интересно, что специфическая распространенность хронического гнойного отита была зарегистрирована в исследованиях, проведенных в Западной Африке [10], что отмечает необходимость географически и культурно обусловленного подхода к изучению этого заболевания.

Таким образом, результаты исследований подкрепляют необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи между микробиомом носоглотки и развитием отита, а также рассмотрения потенциала пробиотиков в модуляции этой среды для профилактики заболевания.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ

У пациентов с активной формой гранулематоза с полиангиитом (ГсП) преобладает *Staphylococcus aureus*, тогда как в микрофлоре здоровых людей доминируют *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes* [8]. Данный факт подчеркивает существенную разницу в микробном спектре между больными и здоровыми лицами. Уровень колонизации *S. aureus* значительно возрастает у лиц с активным течением заболевания по сравнению с пациентами, находящимися в стадии ремиссии. Это подтверждает предположение о взаимосвязи между активностью ГсП и изменениями в микробиоме носовой полости. Контакт с животными, особенно с лошадьми, значительно увеличивает вероятность развития ГсП. Наличие бронхоэктаза за пять лет до установления диагноза ГсП, фиброз легких в предшествующие три года и история аутоиммунных заболеваний или хронической почечной недостаточности являются значимыми предикторами развития данного заболевания [8, 31]. Эти выводы подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке рисков и механизмов развития гранулематоза с полиангиитом, что может способствовать эффективной профилактике и терапии рассматриваемой нозологии.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Доминирование бактерий рода *Moraxella* коррелирует с усилением клинических про-

явлений атопического дерматита (АД) у детей, что указывает на возможное влияние микробной составляющей на патогенез данной патологии [32]. Следует отметить, что между микробиотами носа и кожи наблюдается взаимосвязь, несмотря на их фундаментальное различие, что было подтверждено в исследовании 48 парных образцов [32]. Заинтересованность в изучении длительной колонизации *S. aureus* у взрослых с АД обусловлена выявлением идентичного типа гена белка А в образцах, взятых как из носовой полости, так и с поверхности кожи [32]. Это подтверждает теорию о системном характере атопического дерматита и указывает на повышенный риск колонизации слизистой оболочки полости носа и кожи метициллин-устойчивым *S. aureus* [33].

Анализ распространенности АД выявил географические и этнические особенности, причем в Африке и Океании наблюдается более высокий уровень заболеваемости по сравнению с Индией, Северной и Восточной Европой. Исследование в США показало, что дети афроамериканского происхождения страдают от АД чаще, чем дети европеоидной расы. Эти данные подчеркивают необходимость учета этнической принадлежности при изучении патофизиологии АД [8]. Иммунологические исследования указывают на сильную активацию Th2-хелперов у всех этнических групп, однако среди них существуют значительные различия в иммунной поляризации. Установлено, что азиатские пациенты с АД имеют более выраженную активацию Th17/Th22, в то время как у афроамериканцев обнаружен самый высокий уровень сывороточного IgE, при отсутствии активации Th1 и Th17 [8]. Это подчеркивает сложность и многофакторность иммунной реакции при АД.

В контексте ассоциативной связи между АД и психоневрологическими расстройствами особенно стоит отметить обнаруженную корреляцию с развитием синдрома дефицита внимания и гиперактивности и аутического спектра расстройств у детей старше трех лет [34]. Это открытие подчеркивает необходимость комплексного подхода к изучению АД, включая оценку психосоциальных и неврологических аспектов.

Псориатические поражения и смежные неповрежденные участки кожи демонстрируют уникальные микробные характеристики с повышенной разнообразностью и гетерогенностью по сравнению со здоровой кожей. В исследовании на модели новорожденных

мышей, колонизированных *S. aureus*, была обнаружена сильная активация Th17, что, вероятно, связано с кожным воспалением [8]. Псориаз, в свою очередь, возникает в результате взаимодействия гиперпролиферативных кератиноцитов и инфильтрирующих иммунных клеток, при этом роль микробиоты кожи в регуляции иммунного ответа крайне значима. *S. epidermidis* способствует укреплению Т-клеточного ответа кожи путем стимуляции продукции IFN γ и ИЛ-17, что обеспечивает защиту от патогенных микроорганизмов и предотвращает развитие воспалительных процессов, ассоциированных с псориазом [35]. При этом *Corynebacterium accolens* способствует поддержанию кожного гомеостаза за счет расширения популяции ИЛ-17-продуцирующих дермальных $\gamma\delta$ Т-клеток [35]. Таким образом, изменение баланса между *S. aureus* и *S. epidermidis* является характерным для патогенеза псориаза [8].

Наконец, рассматривая эпидемиологию псориаза, следует отметить, что данные клинических наблюдений указывают на различия в распространенности этого заболевания в зависимости от географического расположения. Различные внешние и внутренние факторы, такие как стресс, ожирение, диабет, курение, загрязнение воздуха, артрит, воспалительные заболевания кишечника, употребление алкоголя, прием лекарств, сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, воздействие солнца и гипертония, могут влиять на развитие и течение псориаза, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к его изучению и лечению, учитывая генетическую предрасположенность [35, 36].

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) — одна из основных причин деменции в мире, представляет собой неврологическое расстройство, приводящее к глубокому снижению когнитивных функций и ухудшению памяти. Исследования показывают, что с возрастом риск развития БА значительно увеличивается, удваиваясь каждые пять лет среди лиц старшего возраста, что обуславливает текущую глобальную распространенность заболевания на уровне порядка 50 миллионов человек [37]. На ранних стадиях заболевания наблюдаются умеренные когнитивные нарушения, такие как проблемы с кратковременной памятью, которые по мере прогрессирования БА перераста-

ют в глубокие дефициты памяти, серьезные изменения в поведении и мышлении, а также затруднения в выполнении ежедневных задач и снижение коммуникативных способностей [37]. На поздних стадиях БА происходят выраженные изменения личности, снижается иммунная защита, ухудшаются понимание и коммуникативные функции, а также возникают проблемы с движением и глотанием [37].

Этиология БА многофакторна, она связана с возрастными изменениями, генетической предрасположенностью, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, воздействием окружающей среды и инфекционными процессами [38]. Проведенные исследования подчеркивают, что женщины подвержены более высокому риску развития БА. Это обусловлено генетическими аспектами, включая высокую частоту встречаемости аллеля аполипопротеина E — $\epsilon 4$, и гормональными особенностями, связанными с гормонами яичников, что указывает на корреляцию между количеством репродуктивных лет и вероятностью развития БА [37, 39, 40].

В патогенезе БА ключевую роль играют отложения β -амилоида (A β) и образование нейрофибриллярных клубков из-за гиперфосфорилирования белка Тау. Исследования указывают, что A β , особенно фракция A β 1-42, изначально рассматривалась как основной фактор нейропатологии БА [37]. Однако недавние научные данные подтверждают, что ключевую роль играет не столько синтез A β , сколько его очистка: в здоровом мозге процессы удаления A β преобладают над его продукцией, предотвращая формирование патогенных отложений [37]. Нарушение этих процессов приводит к накоплению токсичных амилоидных бляшек, которые вызывают нейронную дисфункцию, синаптические нарушения, воспаление, астроглиоз и микроглиоз, что в конечном счете приводит к атрофии мозга и гибели нейронов [37]. Аналогичным образом патология белка Тау, включающая его гиперфосфорилирование и образование внутринейронных клубков, усугубляет прогрессирование БА [37]. Таким образом, несмотря на десятилетия исследований, целостное понимание механизмов развития и прогрессирования БА все еще отсутствует, а поиск эффективных методов терапии продолжается.

В ходе многочисленных исследований была выявлена потенциальная связь между ХРС и развитием деменции. Ретроспективное изучение данных с 2006 по 2019 год указало на повышенный риск развития деменции у

пациентов, страдающих от ХРС [41]. Подробный анализ показал, что у лиц с легкими когнитивными нарушениями, сопровождаемыми ХРС, вероятность прогрессирования в деменцию значительно выше, чем у пациентов с исключительно когнитивными дефицитами. В контексте этой темы заслуживает внимания исследование, проведенное в Тайване с участием 8768 пациентов с деменцией, которое подтвердило значимую связь между ХРС и деменцией [37]. Это открытие подчеркивает, что сопутствующие заболевания, такие как инсульт и васкулиты, могут способствовать повышению риска васкулярной деменции. Сходство выводов с другими исследованиями, устанавливающими корреляцию между ХРС и когнитивными нарушениями, подчеркивает значимость данной связи [37, 42]. Однако некоторые научные работы не обнаружили прямой связи между БА и ХРС [37], что может быть обусловлено различиями в методиках диагностики и анализе данных.

Деменция чаще всего встречается у пожилых людей, тогда как симптомы ХРС могут уменьшаться со временем, что, возможно, связано с изменениями в иммунной системе. Исследования указывают на то, что течение ХРС более выражено у лиц моложе 39 лет, тогда как у пожилых людей наблюдается ухудшение функции назального эпителия [1, 37].

Гематоэнцефалический барьер предотвращает прямое проникновение бактериальной инфекции из носовых пазух в мозг, однако воспалительный процесс может распространяться через обонятельную луковицу и нервы, обходя этот защитный барьер. Это предполагает механизм, посредством которого ХРС может способствовать нейродегенеративным процессам, ведущим к деменции [43, 44].

Известно, что воспаление в головном мозге может вызывать когнитивное снижение даже до появления классических нейропатологических признаков БА, таких как накопление бета амилоида (А β) и гиперфосфорилирование белка Тау. Производимые активированными клетками микроглии и астроцитами воспалительные цитокины нарушают функции коры мозга и сокращают объем гиппокампа, влияя на способности к памяти и обучению. Связь между накоплением А β в мозге и активацией микроглии, а также увеличение уровня провоспалительных цитокинов и системных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, подчеркивает их ассоциацию с деменцией. На начальных стадиях БА активация микроглии и астроцитов способствует

устранению А β , но их длительная активация может привести к «вредному» воспалительному ответу, опосредованному продукцией TNF- α и ИЛ-6, что уменьшает очистку от А β и способствует его накоплению. Эффективность противовоспалительных препаратов в снижении риска БА подтверждает роль воспалительного процесса в развитии этого заболевания [37].

В контексте ХРС отмечается дисрегуляция иммунной системы, снижение эффективности врожденного звена иммунитета и увеличение количества воспалительных клеток, ведущее к активизации и поляризации Т-хелперов 2-го типа (Th2) и увеличению выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-13, ИЛ-5 и ИЛ-4. Такое воспалительное состояние не только усугубляет течение ХРС, но и может способствовать развитию БА. Метаанализ подтвердил, что деменция связана с повышением уровня системных воспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, TNF- α , ИЛ-1 β и TGF- β (трансформирующий фактор роста бета). В слизистой оболочке пациентов с ХРС также отмечается повышение этих цитокинов, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения влияния цитокинов на нервную систему и процессы нейродегенерации [37].

В последнее десятилетие накапливаются убедительные данные, указывающие на то, что патогенез болезни БА может начинаться с аномального накопления бета амилоида (А β) в обонятельных нейронах носовой полости, откуда последний распространяется в центральную нервную систему. Исследования показывают, что в непосредственной близости к обонятельной зоне, в таких структурах мозга, как гиппокамп и энторинальная кора, у пациентов с БА фиксируются существенные патологические изменения, включая нейрональную дегенерацию и атрофию [37].

Опираясь на экспериментальные данные, полученные на моделях трансгенных мышей А β PP/PS1, представляющих БА, установлено, что А β распространяется от обонятельного эпителия к обонятельной луковице, затем к переднему обонятельному ядру, пириформной коре, энторинальной коре и гиппокампу, при этом интенсивность накопления А β увеличивается с возрастом [37]. Далее, на ранних стадиях БА, изменения затрагивают путь от обонятельной луковицы к обонятельному тракту и обонятельной корковой области, которая анатомически связана с гиппокампом [37]. Обнаружение нейрофибриллярных

клубков в обонятельной луковице, переднем обонятельном ядре и обонятельной коре на начальных этапах БА, прежде чем патология становится заметной в других частях мозга, подчеркивает значимость этих регионов в развитии болезни [37].

Новейшие научные работы подтверждают, что белки Аβ и Тау могут передаваться между нейронами через синапсы — такие данные позволяют сделать предположение о наличии еще одного патогенетического механизма БА [37]. Проекционные нейроны обонятельной системы иннервируют множество корковых областей, при этом митральные и щетинистые клетки формируют проекции в различные регионы мозга. Митральные клетки направляются к обонятельным ядрам, обонятельному бугорку, энторинальной коре и частям амигдалы. Пирамидные клетки проектируются в таламические и гипоталамические ядра, гиппокамп и амигдалу [45]. Эти связи предполагают, что первичное скопление Аβ в носовой полости может инициировать патологические процессы в удаленных нейронных структурах, способствуя развитию БА.

Значительный вклад в понимание механизмов развития БА внесла одна из работ, в которой было обнаружено, что носовое содержимое включает Аβ у пациентов с БА [46]. Было выявлено, что уровни Аβ возрастают у лиц с повышенным риском развития БА, что демонстрируется низкими показателями по шкале Mini-Mental State Exam, высокими показателями по шкале Clinical Dementia Rating и шкале Global Deterioration Scale, что подтверждает потенциал Аβ в носовой полости как раннего маркера БА и указывает на обонятельную нейропатию как на фактор риска развития БА [46].

Совместное воздействие ХРС и старения может ослабить способность к восстановлению носового нейроэпителия, что, в свою очередь, способствует проникновению провоспалительных факторов и компонентов микробиоты носа в центральную нервную систему, потенциально вызывая БА. Согласно представленным данным, эти факторы могут усиливать друг друга, тем самым обуславливая снижение регенеративных способностей тканей, что, как предполагается, ведет к увеличению проницаемости для провоспалительных факторов и дисбаланса микробиоты носа с последующим их проникновением в центральную нервную систему, что может способствовать развитию БА [37].

Исследования, фокусирующиеся на последствиях лечения ХРС, демонстрируют

интересные результаты: у пациентов, прошедших через хирургические или иные медицинские вмешательства на носовые пазухи, наблюдается значительное улучшение когнитивных функций. Это явление может быть объяснено как уменьшением локального воспалительного процесса, так и оптимизацией снабжения кислородом мозговых тканей, благотворно влияющих на нейрональную активность и восстановление [37, 47].

В контексте микробиоты носа, исследования у пациентов с БА указывают на нарушение ее нормального состава с преобладанием патогенных организмов. Особый интерес представляет *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), которая ассоциируется не только с высокой смертностью от пневмонии среди пациентов с БА, но и рассматривается как один из возможных инициаторов развития этого заболевания. Данные показывают, что *C. pneumoniae* обнаруживается в обонятельных луковицах у пациентов с БА, а также в астроцитах, микроглии и нейронах [37]. Астроциты и микроглия, выполняющие критически важные функции в поддержании гомеостаза и защитной реакции центральной нервной системы (ЦНС), активируются в ответ на инвазию патогенных микроорганизмов, производя реактивные формы кислорода и провоспалительные цитокины, что было подтверждено в контексте исследований *C. pneumoniae* в БА [37].

Патологоанатомические исследования мозга пациентов с БА выявили значительное увеличение бактериальной нагрузки в сравнении с контрольными образцами, включая микроорганизмы, обычно обитающие в оральной, назофарингеальной и кожной микрофлоре, например *P. acnes*. Помимо этого, наблюдается повышение уровня бактериальных эндотоксинов (дифтерийный токсин, продуцируемый *Corynebacterium diphtheria*) и токсинов в таких критически важных областях мозга, как гиппокамп и неокортекс, что предполагает их прямое влияние на развитие нейродегенеративных изменений при БА [37].

В свете предполагаемой корреляции между ХРС и когнитивными расстройствами терапевтическое воздействие на ХРС, как медикаментозное, так и хирургическое, потенциально может замедлить или даже улучшить нейродегенеративные процессы и когнитивное состояние пациентов. В лечении ХРС традиционно применяют антибиотики, назальные деконгестанты, стероиды и промывания солевыми растворами, причем для лечения острого синусита предпочтение отдается антибио-

тикам, а в случае хронической формы — их комбинации с кортикостероидами [37]. Интересно, что аминогликозиды, использовавшиеся в лечении ХРС, продемонстрировали свою эффективность в коррекции мутаций, связанных с лобно-височной деменцией. Такая коррекция позволяла восстановить синтез програниулина, отсутствие которого связано с лобно-височной деменцией [37, 48].

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

В рамках изучения взаимосвязи между назальной микробиотой и хроническими заболеваниями, группой ученых было выявлено, что состав микробиоты носовой полости влияет на развитие и рецидивы хронического риносинусита, что подтверждается исследованиями [49, 50]. Отмечается, что неблагоприятная микробная среда в носовых пазухах способствует усилению воспалительных процессов, в то время как благоприятная флора может оказывать защитное действие [51].

Систематический анализ литературы позволил выявить повышенную распространенность ХРС у пациентов с рассеянным склерозом (РС) по сравнению со здоровыми людьми [49]. Эта ассоциация может быть обусловлена как изменениями в микробиоте носовой полости, так и альтерацией местного иммунного ответа [49]. К тому же, у пациентов с РС зафиксирована гиперреактивность мастоцитов, которая может вызывать хроническое воспаление слизистой оболочки носа, аналогично процессам, происходящим при аллергическом рините [49].

Было обнаружено, что изменения в кислотности среды носовой полости, вызванные воспалением, способствуют дисбалансу микробной флоры, усиливая доминирование патогенных микроорганизмов, что ведет к формированию замкнутого воспалительного цикла [49, 51]. Эта находка подчеркивает необходимость глубокого понимания механизмов взаимодействия между микробиотой носа и патогенезом хронических заболеваний.

Интересные клинико-эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о схожести между РС и ХРС. Оба заболевания характеризуются хроническим воспалительным процессом, периодами обострений и ремиссий и часто ассоциируются с легкими респираторными вирусными инфекциями. Дополнительно оба заболевания демонстрируют аналогичные возрастные кривые заболеваемости

и преимущественное поражение женского населения, а также увеличенное число заболевших на более высоких широтах, что может быть связано с климатическими факторами.

В контексте патофизиологии РС особое внимание привлекает взаимосвязь между инфекциями и нейровоспалением. Так, одно из исследований указывает на ассоциацию между моновулеозом и повышенной частотой РС, особенно у молодых людей, что подчеркивает роль вируса Эпштейна–Барр в развитии этого заболевания [49]. Это свидетельствует о возможности молекулярной мимикрии, когда вирусные антигены вызывают перепрограммирование иммунной системы.

Роль микробиоты носовой полости в развитии РС особенно значима на фоне данных о взаимодействии между патогенной флорой и усилением нейровоспалительных процессов. Предполагается, что нарушение микробной среды носовых пазух может не только способствовать развитию ХРС, но и косвенно влиять на прогрессирование РС, усиливая риск вирусных инфекций и нейровоспаления [51, 52].

В контексте пандемии COVID-19 особое значение приобретает изучение влияния вирусных инфекций на течение РС, поскольку SARS-CoV-2 может вызывать молекулярную мимикрию, аналогичную воздействию вируса Эпштейна–Барр, что требует дальнейшего наблюдения и исследования [52, 53].

Наконец, текущее понимание роли микробиоты носовой полости в развитии и прогрессировании нейровоспалительных заболеваний подчеркивает необходимость проведения специализированных исследований. Они должны быть направлены на выявление потенциальных терапевтических целей, способных корректировать назальную микробиоту для снижения частоты рецидивов риносинусита и нейровоспалительных процессов при РС.

МИКРОБИОТА НОСОВОЙ ПОЛОСТИ И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

В свете последних исследований нельзя не отметить роль носовой и ротовой полостей в патогенезе болезни Паркинсона, особенно учитывая, что они являются первыми барьерами на пути патогенов, стремящихся проникнуть в ЦНС [54]. Обращают на себя внимание результаты, показывающие, что дисбиоз микробиоты назофаринкса способен активировать воспалительный ответ на альфа-синуклеин, который, в свою очередь, приводит к нейродегенеративным расстройствам [54].

В частности, важность альфа-синуклеина в контексте болезни Паркинсона проявляется через его накопление и агрегацию в дофаминергических нейронах черной субстанции ЦНС, что инициирует процесс гибели данных нейронов [54]. Это открытие находит подтверждение в клинических наблюдениях, где установлено, что на ранних стадиях БП, задолго до появления моторных нарушений, у большинства пациентов проявляются обонятельные дефициты [54]. Необходимо отметить, что пациенты с болезнью Паркинсона часто страдают от немоторных симптомов, включая снижение слюноотделения, слюнотечение, дисфагию и гипосмию, что указывает на патологические процессы в обонятельной системе. Эти симптомы не только ухудшают качество жизни, но и являются важными индикаторами прогрессирования заболевания. Интересно, что исследования микробиоты носовой полости у пациентов с болезнью Паркинсона выявили снижение количества бактерий, обычно не вызывающих воспаление: *Blautia wexlerae*, *Lachnospira pectinoschiza* и *Propionibacterium humerusii*. Это изменение в микробиоте может играть важную роль в механизмах развития болезни Паркинсона, подчеркивая значимость дальнейших исследований в данной области.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАРУШЕНИЕМ ОБОНЯНИЯ МИКРОБИОТОЙ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В жизни людей, испытывающих нарушение обоняния, возникают немалые трудности. Ведь обоняние, как показывают многочисленные исследования, не только служит источником информации об окружающем мире, но и играет значительную роль в обеспечении нашего здоровья и гомеостаза (рис. 5) [54]. Взаимодействие одорантов с рецепторами запускает генерацию электрохимических сигналов в обонятельных сенсорных нейронах. Последующее проведение этих импульсов в структуры головного мозга модулирует функции вегетативной и эндокринной систем, а также формирует эмоциональный ответ. Данный многокомпонентный сигнальный каскад в настоящее время остается недостаточно изученным [55].

С возрастом уменьшается обонятельная чувствительность, что подтверждают данные научных работ: так, по данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости обонятельных дисфункций закономерно

возрастает с 4,1% в возрастной когорте 53–59 лет до 47,1% среди лиц старше 80 лет [54]. Это свидетельствует о тесной связи между возрастными изменениями и функциональностью обонятельной системы.

Рассматривая влияние микробиоты носа на обонятельные функции, было выявлено, что обонятельный порог и способность к дискриминации ароматов зависят от состава микробного сообщества в носовой полости, тогда как идентификация запахов напрямую этой зависимостью не обусловлена [54]. Таким образом, существует определенная корреляция между микробным составом и обонятельными способностями человека.

Было установлено, что доминирующими в обонятельной области являются микроорганизмы типов *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, с преобладанием видов *Corynebacterium*, *Staphylococcus* и *Dolosigranulum* [1]. Нарушения в нормальной микробиоте, в частности доминирование *Dolosigranulum pigrum*, могут привести к развитию обонятельных инфекций [54].

Обонятельные нейроны, связываясь с мозгом, формируют маршрут, по которому микробы и их метаболиты могут попадать в ЦНС, минуя гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что позволяет им оказывать непосредственное воздействие на обонятельную луковицу [55, 56]. Структура ГЭБ обеспечивает защиту мозга от различных внешних агентов, однако некоторые патогены способны преодолевать ее, используя разнообразные механизмы проникновения [54]. Сеть обонятельных нейронов, взаимодействуя с различными структурами мозга, обеспечивает комплексную обработку запахов, влекущую за собой как распознавание и дискриминацию, так и эмоциональное восприятие запахов. Это взаимодействие охватывает множество областей мозга, включая обонятельную кору, гиппокамп, миндалевидное тело, энторинальную кору, гипоталамус и другие структуры, что делает процесс обоняния крайне сложным [54, 56].

В процессе старения происходят изменения в структуре обонятельного эпителия и обонятельной луковицы, которые могут привести к снижению обонятельной функции [54]. Это, в свою очередь, может быть связано с развитием неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [54]. Указывается на присутствие амилоидных бета-белков (Аβ) и нейрофибриллярных клубков Тау в обонятельном эпителии у пациентов с болезнью

Альцгеймера, что подчеркивает связь между обонятельной функцией и нейродегенеративными процессами [54]. Проникновение микробных патогенов в ЦНС через ГЭБ и барьер кровь — ликвор (BCSFB), используя различные пути (путь по обонятельному нерву, путь по тройничному нерву, системный путь), может привести к нарушениям в функционировании мозга, увеличению его проницаемости и развитию нейропатологий [54]. Хроническое воспаление и дисбаланс микробиоты, как показывают исследования, могут способствовать возникновению когнитивных нарушений и деменции [54].

Анализ обонятельных функций показывает, что они тесно связаны с когнитивными процессами, что особенно важно для диагностики нейродегенеративных заболеваний. Так, использование тестов на обоняние (таких как Sniffin' Sticks), помогает выявить и оценить степень нарушения обонятельной функции и ее влияние на когнитивные способности [54]. Обоняние не только помогает нам воспринимать окружающую среду, но и играет важную роль в поведенческих реакциях, таких как принятие решений, прием пищи и определение потенциальных угроз [54].

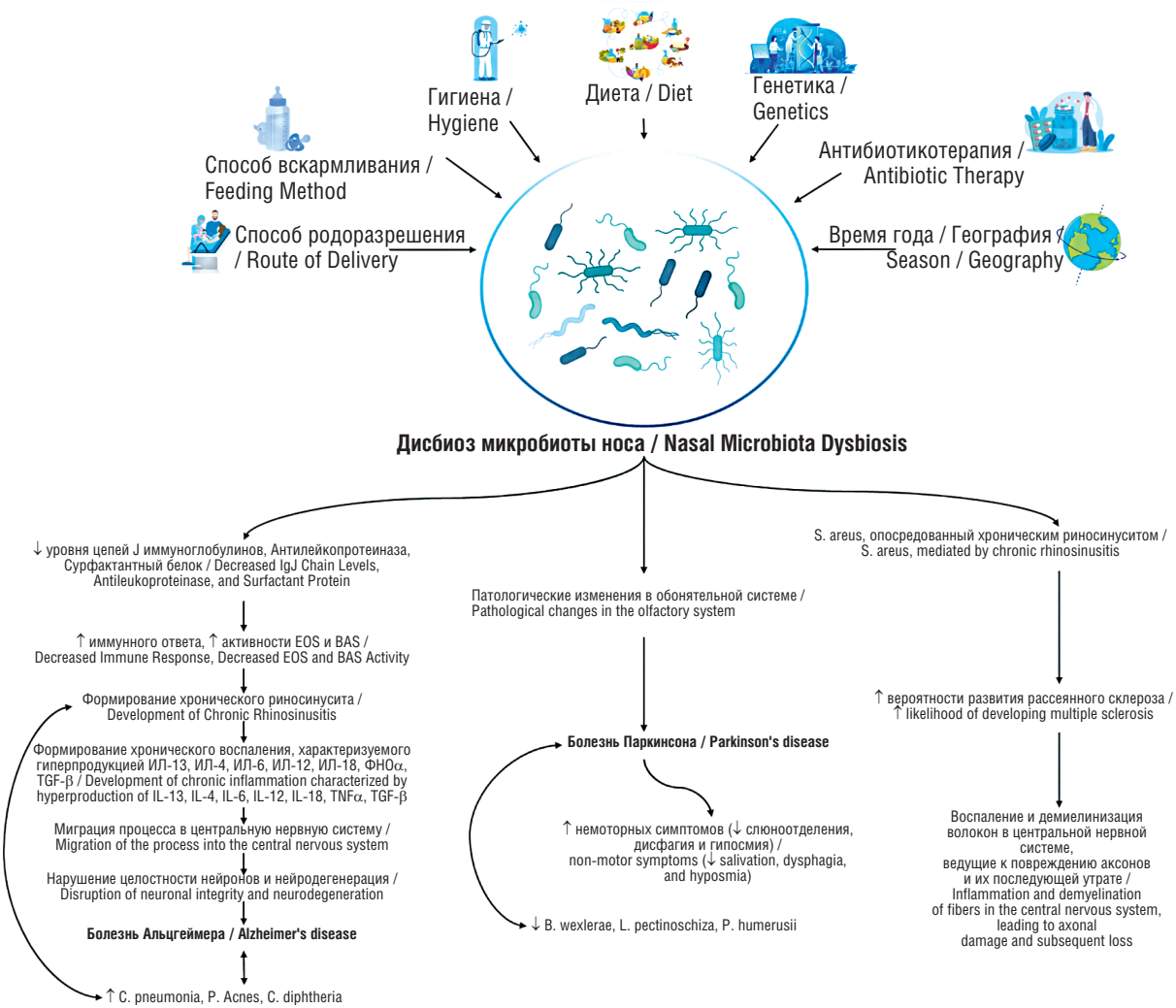


Рис. 5. Взаимосвязь между факторами, определяющими микробиоту, составом микробиоты, обонянием, хроническим воспалением в верхних дыхательных путях (ВДП) и нейродегенеративными заболеваниями: ФНОα — фактор некроза опухоли-альфа, BAS — базофилы, EOS — эозинофилы, TGF-β — трансформирующий фактор роста бета (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 5. The relationship between factors determining the microbiota, the composition of the microbiota, olfaction, chronic inflammation in the upper respiratory tract (URT) and neurodegenerative diseases: TNFα — tumor necrosis factor-alpha, BAS — basophils, EOS — eosinophils, TGF-β — transforming growth factor beta (the figure is prepared by the authors)

Таким образом, обоняние является сложным и многогранным процессом, тесно взаимосвязанным с общим состоянием здоровья человека и его неврологическим статусом, что делает его исследование предметом важных научных разработок в области нейробиологии и медицины. На сегодняшний день имеются данные о том, что нарушение обоняния связано с развитием таких патологий, как: рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, а также является биомаркером сердечной недостаточности, инсульта, сахарного диабета, артериальной гипертензии, патологий печени, психозов, эпилепсии и онкологических процессов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С МИКРОБИОТОЙ НОСА

В парадигме нейродегенеративных заболеваний выделяется теория Доти — гипотеза «олфакторного вектора» или «маршрут от носа к мозгу» (рис. 6). Эта концепция связывает наблюдаемые нарушения в обонятельной

системе с экологическими факторами, которые участвуют в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [54]. Согласно этой гипотезе, обонятельная система функционирует как прямой канал, через который экологические агенты, включая микроорганизмы, могут проникать в обонятельную луковицу (ОЛ), после чего способны индуцировать нейровоспаление и нейродегенерацию.

Обсуждаемые нарушения могут объясняться несколькими механизмами, через которые микробиота носовой полости, проникая через обонятельный нерв, может способствовать началу и развитию неврологических нарушений. Напрямую представители микробиоты носовой полости или их метаболиты могут распространяться вдоль нервных путей, вызывая воспалительные процессы или накопление нейропатологических белков, таких как альфа-синуклеин и бета-амилоид, что в конечном итоге ведет к нейродегенерации [56]. В частности, в контексте БА и БП, удаленное поражение обонятельной системы может инициировать прионоподобное распространение неправильно сложенных

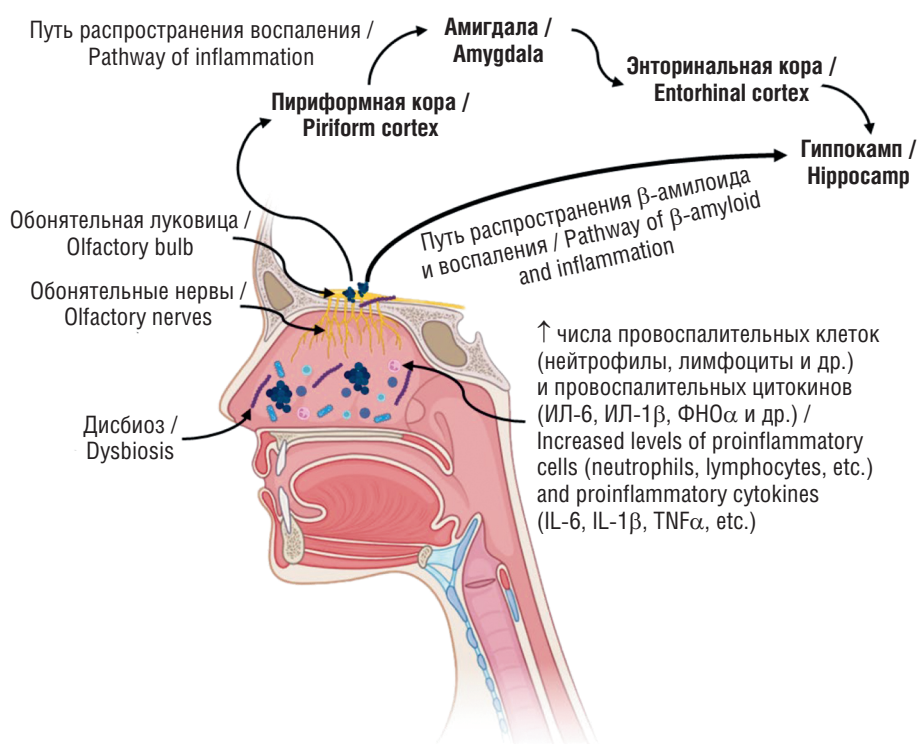


Рис. 6. Патогенетические основы развития нейродегенеративных заболеваний во взаимосвязи с микробиотой носа: ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-1β — интерлейкин-1β, ФНОα — фактор некроза опухоли-альфа (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 6. Pathogenetic basis for the development of neurodegenerative diseases in relation to the nasal microbiota: IL-6 — interleukin-6, IL-1β — interleukin-1β, TNFα — tumor necrosis factor-alpha (the figure is prepared by the authors)

белков по нейронным путям [54]. Интересно, что эксперименты показали, как введение альфа-синуклеина или бета-амилоидных (Аβ) олигомеров [54] в ОЛ модельных животных приводит к их распространению к связанным участкам мозга в течение нескольких часов.

Помимо этого, важно упомянуть роль воспаления, вызванного изменениями в микробиоте носовой полости, в распространении патологических процессов через ЦНС. В частности, микроглия обонятельной луковицы может играть существенную роль в этом процессе. В экспериментах на модельных животных было показано, что введение липополисахарида (ЛПС) в носовую полость приводит к активации рецепторов Toll-подобных рецепторов 2-го типа (TLR-2), начиная с ОЛ, и последующему распространению по всему мозгу [56]. Активация TLR стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, способствует повреждению нейронов и олигодендроцитов, что является важной частью воспалительной реакции, характерной для упомянутых заболеваний [56].

Дополнительный механизм, через который микробиота носовой полости может влиять на неврологические заболевания, связан с лимфатическим дренажом [56]. Например, в контексте РС связь с ХРС дает основание предполагать, что бактериальные токсины, особенно синтезируемые в придаточных пазухах носа, могут проникать в экстрацеллюлярную жидкость ЦНС через лимфатическую систему. Стафилококковая сфингомиелиназа, обнаруженная в оболочках мозга, пространствах Вирхова–Робина и нейропаренхиме у лиц с РС, указывает на дисперсию антигена *S. aureus* в этих структурах. В лабораторных исследованиях было выявлено, что сфингомиелиназа способна индуцировать апоптоз олигодендроцитов [56]. Кроме того, наблюдается увеличение количества *S. aureus*, продуцирующих энтеротоксин-А, у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой, что особенно важно, поскольку было доказано, что эти суперантигены активируют CD4+ лимфоциты, провоцируя рецидивы в экспериментальной модели аутоиммунного энцефалита (ЕАЕ) [56]. Таким образом, существует основание полагать, что токсины *S. aureus* из носовой полости могут быть важными факторами в развитии воспалительных процессов в ЦНС.

Следует отметить, что хотя исследования преимущественно сосредоточены на токсинах *S. aureus*, предполагается, что целый

спектр бактериальных токсинов, производимых микробиотой носовой полости, может участвовать в поддержании олигоклональных полос (ОКП) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с РС. В то время как некоторые ОКП, возможно, отражают иммунный ответ на распространенные аутоантигены [56], в ЦСЖ больных РС также обнаруживаются стафилококк-специфичные ОКП, что указывает на существование реактивных клонов плазматических клеток внутри мозга. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для идентификации иммуноглобулинов G (IgG), специфичных для других компонентов микробиоты носовой полости.

ПРОБИОТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОТЫ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ

В современной медицине пробиотики рекомендовали себя как эффективное средство в борьбе с дисбиозом и при лечении различных заболеваний, включая астму и хронический риносинусит [14, 48]. Эти живые микроорганизмы, обладающие положительным воздействием на здоровье, вводят напрямую в носовую полость, где и происходит их ключевое взаимодействие с организмом хозяина в контексте коррекции дисбиоза носовой полости [57, 58].

Важное значение в механизме действия пробиотиков имеет их способность к колонизации определенных участков эпителия верхних дыхательных путей (ВДП), что является детерминирующим фактором их эффективности [54]. Важную роль пробиотики играют и в качестве вспомогательной терапии, нацеленной на снижение отрицательного влияния антимикробных препаратов на микробное разнообразие и биомассу [54].

Пробиотические микроорганизмы способствуют восстановлению нормальной микрофлоры ВДП, что делает их весьма значимым инструментом в процессе восстановления качественно-количественного состава микробиоты ВДП [54]. Эти микроорганизмы инициируют целый ряд адаптаций, направленных на улучшение барьерных свойств и функциональной активности эпителия ВДП [57].

Взаимодействие пробиотиков с иммунной системой хозяина приводит к физиологическому улучшению эпителия ВДП, обеспечивая регуляцию сигнальных путей, что подтверждает их высокую иммуномодулирующую активность [54, 57]. Взаимодействие пробиотиков с резидентными представителями микробиоты

ВДП усиливает антимикробное действие и контролирует рост патогенов, модифицируя кислотность среды [54, 57]. Пробиотики, обладая регуляторным воздействием на циркуляцию лимфоцитов и уровни цитокинов, проявляют выраженные иммуномодулирующие функции [57]. В частности, *Lactobacillus rhamnosus* способствует увеличению количества Т-хелперов типа 1 (Th1) и снижению количества Т-хелперов типа 2 (Th2) в исследованиях на грызунах [59]. Также пробиотики модулируют воспалительные реакции, влияя на лимфоцитарные ответы и концентрацию иммуноглобулина А (IgA) в слизистых оболочках [57].

Пробиотическая коррекция при аллергическом рините. Как было отмечено выше, дисбиоз в микробиоте носовой полости может быть одним из механизмов развития аллергического ринита. В этом ключе примечательны работы, раскрывающие потенциал пробиотиков как дополнительного метода лечения данного заболевания. Так, одно из исследований демонстрирует, что введение *Lactobacillus acidophilus* 92 в ферментированное молоко оказывает значительное улучшение в симптоматике носовых проявлений у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР), в сравнении с группой, потреблявшей молоко без добавления молочнокислых бактерий [8]. Дальнейшее исследование, организованное в формате двойного слепого теста с плацебо и рандомизацией, охватило 60 детей с КАР. Одна группа участников проходила лечение совместно с антигистаминным препаратом левоцетиризином и *Lactobacillus paracasei*, тогда как контрольная группа получала только левоцетиризин и плацебо. Отчеты свидетельствуют об улучшении качества жизни и уменьшении симптомов зуда и чихания у пациентов, принимавших пробиотик. В другом исследовании было оценено влияние *Lactobacillus rhamnosus* GG и добавок, включающих витамин D, на эффективность специфической сублингвальной иммунотерапии (SLIT), ориентированной на аллергены пыльцы трав, у детей с АР. Результаты показали снижение симптоматической и медикаментозной нагрузки у всех участников, принимавших SLIT, а также значительное увеличение уровня Т-регуляторных клеток CD4+CD25+Fox3+ у детей, леченных с пробиотиком, включающим *L. rhamnosus*, в сравнении с теми, кто получал только SLIT и витамин D [54]. Эти находки подтверждают важность пробиотиков в стратегии ком-

плексного лечения АР, обогащая арсенал терапевтических подходов к круглогодичному и сезонному аллергическому риниту, открывая новые перспективы для улучшения качества жизни пациентов.

Пробиотическая коррекция при ХРС. Одна из работ, проведенная в формате двойного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, оценивающая качество жизни 77 пациентов с ХРС на фоне приема пробиотика на основе *L. rhamnosus*, не выявила значимых улучшений в сравнении с контрольной группой в околоносовых пазухах [8]. Дополнительно, эксперимент по топическому применению пробиотической культуры медоносных пчел (HLAB), состоящей из девяти штаммов *Lactobacillus* и четырех *Bifidobacterium*, показал, что такое вмешательство безопасно и хорошо переносится пациентами [54]. Однако применение HLAB не привело к заметным изменениям в симптоматике, уровнях воспалительных биомаркеров в носовых промывных жидкостях, а также в составе комменсальной флоры носовой полости у пациентов с ХРС без носовых полипов [54]. В другой работе было изучено влияние *Enterococcus faecalis* у детей с острым синуситом, где данный пробиотик существенно сокращал частоту и продолжительность болезни [57]. Исходя из текущих научных данных, приходится констатировать, что пробиотическая терапия в настоящее время не получает однозначной рекомендации в качестве дополнительного метода лечения хронического риносинусита. Очевидно, что для определения истинной роли пробиотиков в лечении ХРС потребуются более масштабные и детальные исследования.

Пробиотическая коррекция при инфекциях респираторного тракта. В недавних исследованиях уделяется значительное внимание изучению микробиоты носоглотки, которая играет важную роль в восприимчивости организма к вирусу гриппа [8, 19].

Как было отмечено в предыдущих частях, род *Corynebacterium* взаимодействует с *S. aureus* в носовой полости, что играет важную роль в предотвращении его колонизации и устойчивого присутствия [60]. Экспериментально установлено, что *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (*C. pseudodiphtheriticum*) обладает способностью избирательно воздействовать на *S. aureus*, преимущественно путем супрессии системы Agr QS (компонента кворум-сенсинга Agr и RAP/TRAP), являющейся главным фактором вирулентности

патогена [60]. Этот механизм предоставляет потенциальное преимущество штаммам *S. aureus* с дефицитом Agr QS, что может способствовать их переходу к комменсальному образу жизни. В этом контексте необходимы дальнейшие исследования для оценки возможностей использования производных от *C. pseudodiphtheriticum* в качестве антибактериальных агентов против *S. aureus*.

Интересными представляются данные о влиянии на микробиоту носа пробиотиков, включающих комбинацию бактерий *Streptococcus salivarius* 24SMBc и *Streptococcus oralis* 89a. Так, в течение одной недели применения указанных пробиотиков было зафиксировано значительное уменьшение численности *S. aureus* и одновременно увеличение количества полезных микроорганизмов [61].

В этом контексте стоит отметить результаты клинических испытаний, в которых новорожденные, получавшие пребиотики и пробиотики, демонстрировали сниженную частоту респираторных инфекций по сравнению с контрольной группой [54]. Примечательно, что в этих исследованиях особенно подчеркивается снижение случаев заболеваний, вызванных риновирусами, что составило преобладающее большинство (80%) всех респираторных заболеваний [54]. Кроме того, в отдельном исследовании с участием 4556 младенцев, получавших пробиотик на основе *Lactobacillus plantarum*, наблюдалось снижение частоты респираторных инфекций, что дополнительно подтверждает эффективность пробиотиков [61].

В свете усиления иммунной защиты интерес представляют исследования внутриносовой вакцинации с использованием *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*), осуществляемые на животных. Такие эксперименты показали, что интраназальное введение этой вакцины стимулирует увеличение количества дендритных клеток, В-клеток, продуцирующих иммуноглобулин А, и Т-клеток, а также повышает экспрессию мРНК-рецепторов, Toll-подобных рецепторов 2-го и 9-го типов (TLR-2 и TLR-9) [54]. Эти данные открывают перспективы для дальнейшего изучения применения *B. subtilis* в качестве потенциальной внутриносовой вакцины для укрепления иммунитета человека против респираторных инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш обзор подчеркивает важную роль микробиоты носовой полости в поддержании

здоровья и развитии различных заболеваний. Изучение микробиома носовой полости выявило его сложное взаимодействие с организмом-хозяином, которое оказывает значительное влияние на патогенез ряда заболеваний, включая астму, аллергический ринит, респираторные вирусные заболевания, средний отит, гранулематоз с полиангиитом, кожные болезни, а также нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз.

Изменения в микробиоте носа могут не только способствовать развитию этих заболеваний, но и открывать новые подходы к их профилактике и лечению. В частности, пробиотическая коррекция микробиоты носовой полости обещает быть перспективным направлением в улучшении клинического течения многих из этих заболеваний.

Особенно заметное влияние микробиота носовой полости оказывает на нейродегенеративные заболевания, подчеркивая необходимость более глубокого понимания механизмов, через которые микробиота может влиять на центральную нервную систему. Понимание этих взаимосвязей может способствовать разработке новых стратегий лечения и профилактики, нацеленных на коррекцию или модуляцию микробиоты носовой полости.

В свете полученных данных необходимы дальнейшие многофакторные исследования, чтобы полностью раскрыть потенциал микробиоты носовой полости в регуляции здоровья и заболеваний. Это откроет новые перспективы для использования микробиома в качестве биомаркера для ранней диагностики и целевой терапии в широком спектре клинических условий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Николайчук К.М. — разработка концепции статьи, сбор, содержательно-аналитическая обработка научной литературы, написание и структурирование основного текста рукописи. Хавкин А.И., Крылова Е.В. — научное руководство, критический пересмотр текста на предмет важного интеллектуального содержания, финальное научно-методическое редактирование. Ставриани К.М., Платонова П.Я., Новикова М.Ф., Тумас А.С., Вергунова Е.Е., Лукичев Д.А., Сергеев Д.А. — поиск, сбор и систематизация профильных литературных источников, участие в текстовом оформлении отдельных разделов обзора. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Nikolaychuk K.M. — conceptualization of the article, collection and analytical processing of scientific literature, drafting and structuring the main body of the manuscript. Khavkin A.I., Krylova E.V. — scientific supervision, critical revision of the text for important intellectual content, final scientific and methodological editing. Stavriyani K.M., Platonova P.Ya., Novikova M.F., Tumas A.S., Vergunova E.E., Lukichev D.A., Sergeev D.A. — search, collection, and systematization of relevant literature sources, participation in drafting specific sections of the review.

All authors read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tai J., Han M.S., Kwak J., Kim T.H. Association Between Microbiota and Nasal Mucosal Diseases in terms of Immunity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4744. <https://doi.org/10.3390/ijms22094744>.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. EPOS2020: a major step forward. *Rhinology.* 2020;58(1):1. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.401>.
3. Bauer A.M., Turner J.H. Personalized Medicine in Chronic Rhinosinusitis: Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(2):281–293. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.007>.
4. Kim Y.S., Han D., Mo J.H., Kim Y.M., Kim D.W., Choi H.G. et al. Antibiotic-Dependent Relationships Between the Nasal Microbiome and Secreted Proteome in Nasal Polyps. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(4):589–608. <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.4.589>.
5. Rom D., Bassiouni A., Eykman E., Liu Z., Paramasivan S., Alvarado R. et al. The Association Between Disease Severity and Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2019;129(6):1265–1273. <https://doi.org/10.1002/lary.27726>.
6. Lee K., Tai J., Lee S.H., Kim T.H. Advances in the Knowledge of the Underlying Airway Remodeling Mechanisms in Chronic Rhinosinusitis Based on the Endotypes: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):910. <https://doi.org/10.3390/ijms22020910>.
7. Rawls M., Ellis A.K. The microbiome of the nose. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):17–24. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.009>.
8. Dimitri-Pinheiro S., Soares R., Barata P. The Microbiome of the Nose-Friend or Foe? *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:2152656720911605. <https://doi.org/10.1177/2152656720911605>.
9. Min J.Y., Tan B.K. Risk factors for chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(1):1–13. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000128>.
10. Peace O., Rachakonda K., Kress M., Villalta F., Rachakonda G. Respiratory and Neurological Disease across Different Ethnic Groups Is Influenced by the Microbiome. *Microorganisms.* 2021;9(9):1965. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091965>.
11. Zhou Y., Jackson D., Bacharier L.B., Mauger D., Boushey H., Castro M. et al. The upper-airway microbiota and loss of asthma control among asthmatic children. *Nat Commun.* 2019;10(1):5714. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13698-x>.
12. Teräsjarvi J.T., Toivonen L., Vuononvirta J., Mertsoila J., Peltola V., He Q. TLR4 Polymorphism, Nasopharyngeal Bacterial Colonization, and the Development of Childhood Asthma: A Prospective Birth-Cohort Study in Finnish Children. *Genes (Basel).* 2020;11(7):768. <https://doi.org/10.3390/genes11070768>.
13. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L., Waris M., He Q., Hoffman K.L. et al. Longitudinal Changes in Early Nasal Microbiota and the Risk of Childhood Asthma. *Pediatrics.* 2020;146(4):e20200421. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0421>.
14. Espuela-Ortiz A., Lorenzo-Diaz F., Baez-Ortega A., Eng C., Hernandez-Pacheco N., Oh S.S. et al. Bacterial salivary microbiome associates with asthma among africanamerican children and young adults. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(12):1948–1956. <https://doi.org/10.1002/ppul.24504>.
15. Lee J.J., Kim S.H., Lee M.J., Kim B.K., Song W.J., Park H.W. et al. Different upper airway microbiome and their functional genes associated with asthma in young adults and elderly individuals. *Allergy.* 2019;74(4):709–719. <https://doi.org/10.1111/all.13608>.
16. Wu B.G., Sulaiman I., Wang J., Shen N., Clemente J.C., Li Y. et al. Severe Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Alterations in the Nasal Microbiome and an Increase in Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(1):99–109. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0119OC>.
17. Meng Y., Wang C., Zhang L. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy.* 2019;74(12):2320–2328. <https://doi.org/10.1111/all.14067>.
18. van de Veen W., Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic disease. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1452–1462. <https://doi.org/10.1172/JCI124607>.
19. Lee K.H., Gordon A., Shedden K., Kuan G., Ng S., Balmaseda A. et al. The respiratory microbiome and susceptibility to influenza virus infection. *PLoS One.* 2019;14(1):e0207898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207898>.

20. Toivonen L., Hasegawa K., Waris M., Ajami N.J., Petrosino J.F., Camargo C.A.Jr. et al. Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life. *Thorax*. 2019;74(6):592–599. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212629>.
21. Tsang T.K., Lee K.H., Foxman B., Balmaseda A., Gresh L., Sanchez N. et al. Association Between the Respiratory Microbiome and Susceptibility to Influenza Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2020;71(5):1195–1203. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz968>.
22. Toivonen L., Camargo C.A. Jr., Gern J.E., Bochkov Y.A., Mansbach J.M., Piedra P.A. et al. Association between rhinovirus species and nasopharyngeal microbiota in infants with severe bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(5):1925–1928.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018>.
23. Mansbach J.M., Hasegawa K., Piedra P.A., Avadhanula V., Petrosino J.F., Sullivan A.F. et al. Haemophilus-Dominant Nasopharyngeal Microbiota Is Associated With Delayed Clearance of Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2019;219(11):1804–1808. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy741>.
24. Rueca M., Fontana A., Bartolini B., Piselli P., Mazzearelli A., Copetti M. et al. Investigation of Nasal/Oropharyngeal Microbial Community of COVID-19 Patients by 16S rDNA Sequencing. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2174. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042174>.
25. Rosas-Salazar C., Kimura K.S., Shilts M.H., Strickland B.A., Freeman M.H., Wessinger B.C. et al. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1226–1233.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.02.001>.
26. Ko J.Y., Danielson M.L., Town M., Derado G., Greenlund K.J., Kirley P.D., et al. COVID-NET Surveillance Team. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e695–e703. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1419>.
27. Sze S., Pan D., Nevill C.R., Gray L.J., Martin C.A., Nazareth J. et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2020;29:100630. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100630>.
28. Xu R., Liu P., Zhang T., Wu Q., Zeng M., Ma Y. et al. Progressive deterioration of the upper respiratory tract and the gut microbiomes in children during the early infection stages of COVID-19. *J Genet Genomics*. 2021;48(9):803–814. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.05.004>.
29. Xu R., Lu R., Zhang T., Wu Q., Cai W., Han X. et al. Temporal association between human upper respiratory and gut bacterial microbiomes during the course of COVID-19 in adults. *Commun Biol*. 2021;4(1):240. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01796-w>.
30. Walker R.E., Walker C.G., Camargo C.A. Jr., Bartley J., Flint D., Thompson J.M.D. et al. Nasal microbial composition and chronic otitis media with effusion: A case-control study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212473>.
31. Lindberg H., Colliander C., Nise L., Dahlqvist J., Knight A. Are Farming and Animal Exposure Risk Factors for the Development of Granulomatosis With Polyangiitis? Environmental Risk Factors Revisited: A Case-control Study. *J Rheumatol*. 2021;48(6):894–897. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200210>.
32. Totté J.E.E., Pardo L.M., Fieten K.B., Vos M.C., van den Broek T.J., Schuren F.H.J. et al. Nasal and skin microbiomes are associated with disease severity in paediatric atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):796–804. <https://doi.org/10.1111/bjd.17755>.
33. van Mierlo M.M.F., Pasmans S.G.M.A., Totté J.E.E., de Wit J., Herpers B.L., Vos M.C. et al. Temporal Variation in Staphylococcus aureus Protein A Genotypes from Nose and Skin in Atopic Dermatitis Patients. *Dermatology*. 2021;237(4):506–512. <https://doi.org/10.1159/000515235>.
34. Brunner P.M., Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(5):449–455. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.11.015>.
35. Chen L., Li J., Zhu W., Kuang Y., Liu T., Zhang W. et al. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*. 2020;11:589726. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589726>.
36. Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., Komine M., Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>.
37. Harrass S., Yi C., Chen H. Chronic Rhinosinusitis and Alzheimer's Disease-A Possible Role for the Nasal Microbiome in Causing Neurodegeneration in the Elderly. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11207. <https://doi.org/10.3390/ijms222011207>.
38. Lotz S.K., Blackhurst B.M., Reagin K.L., Funk K.E. Microbial Infections Are a Risk Factor for Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:691136. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.691136>.
39. Subramaniapillai S., Almey A., Natasha Rajah M., Einstein G. Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Front Neuroendocrinol*. 2021;60:100879. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100879>.
40. Gilsanz P., Lee C., Corrada M.M., Kawas C.H., Quesenberry C.P. Jr., Whitmer R.A. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology*. 2019;92(17):e2005–e2014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007326>.

41. Jung H.J., Lee J.Y., Choi Y.S., Choi H.G., Wee J.H. Chronic rhinosinusitis and progression of cognitive impairment in dementia. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2021;138(3):147–151. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.05.017>.
42. Jafari A., de Lima Xavier L., Bernstein J.D., Simonyan K., Bleier B.S. Association of Sinonasal Inflammation With Functional Brain Connectivity. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(6):534–543. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0204>.
43. Wee J.H., Yoo D.M., Byun S.H., Hong S.J., Park M.W., Choi H.G. Association between neurodegenerative dementia and chronic rhinosinusitis: A nested case-control study using a national health screening cohort. *Medicine* (Baltimore). 2020;99(36):e22141. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022141>.
44. Kaur D., Sharma V., Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology.* 2019;27(4):663–677. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00580-x>.
45. Imamura F., Ito A., LaFever B.J. Subpopulations of Projection Neurons in the Olfactory Bulb. *Front Neural Circuits.* 2020;14:561822. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.561822>.
46. Yoo S.J., Son G., Bae J., Kim S.Y., Yoo Y.K., Park D. et al. Longitudinal profiling of oligomeric A β in human nasal discharge reflecting cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):11234. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68148-2>.
47. Rowan N.R., Schlosser R.J., Storck K.A., Ganjaei K.G., Soler Z.M. The impact of medical therapy on cognitive dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(7):738–745. <https://doi.org/10.1002/alr.22323>.
48. Kuang L., Hashimoto K., Huang E.J., Gentry M.S., Zhu H. Frontotemporal dementia non-sense mutation of progranulin rescued by aminoglycosides. *Hum Mol Genet.* 2020;29(4):624–634. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz280>.
49. Gioacchini F.M., Ferlito S., Ralli M., Scarpa A., La Mantia I., Re M. et al. Nasal Microbiota and Neuroinflammation: Relationship between Nasal Flora and Multiple Sclerosis Onset/Progression. *Life* (Basel). 2022;12(12):2043. <https://doi.org/10.3390/life12122043>.
50. Zhao Y., Chen J., Hao Y., Wang B., Wang Y., Liu Q. et al. Predicting the recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps using nasal microbiota. *Allergy.* 2022;77(2):540–549. <https://doi.org/10.1111/all.15168>.
51. Di Stadio A., Costantini C., Renga G., Pariano M., Ricci G., Romani L. The Microbiota/Host Immune System Interaction in the Nose to Protect from COVID-19. *Life* (Basel). 2020;10(12):345. <https://doi.org/10.3390/life10120345>.
52. Loosen S.H., Doege C., Meuth S.G., Luedde T., Kostev K., Roderburg C. Infectious mononucleosis is associated with an increased incidence of multiple sclerosis: Results from a cohort study of 32,116 outpatients in Germany. *Front Immunol.* 2022;13:937583. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937583>.
53. Di Stadio A., Romani L., Bernitsas E. Could Sars-Cov2 affect MS progression? *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102540. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102540>.
54. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P., Bha-rathi M., Chaiyasut C. Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging—A Review. *Microorganisms.* 2022;10(7):1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071405>.
55. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P., Bha-rathi M., Kunaviktikul W., Klunklin A. et al. Essential Oils, Phytoncides, Aromachology, and Aromatherapy — A Review. *Appl Sci.* 2022;12(9):4495. <https://doi.org/10.3390/app12094495>.
56. Bell J.S., Spencer J.I., Yates R.L., Yee S.A., Jacobs B.M., DeLuca G.C. Invited Review: From nose to gut — the role of the microbiome in neurological disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019;45(3):195–215. <https://doi.org/10.1111/nan.12520>.
57. Elgamal Z., Singh P., Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Medicina* (Kaunas). 2021;57(8):823. <https://doi.org/10.3390/medicina57080823>.
58. Siu J., Shrestha K., Inthavong K., Shang Y., Douglas R. Particle deposition in the paranasal sinuses following endoscopic sinus surgery. *Comput Biol Med.* 2020;116:103573. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103573>.
59. Spacova I., Petrova M.I., Fremau A., Pollaris L., Vanoirbeek J., Ceuppens J.L. et al. Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen-induced allergic asthma in a murine model. *Allergy.* 2019;74(1):100–110. <https://doi.org/10.1111/all.13502>.
60. Hardy B.L., Dickey S.W., Plaut R.D., Riggins D.P., Stibitz S., Otto M. et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Exploits *Staphylococcus aureus* Virulence Components in a Novel Polymicrobial Defense Strategy. *mBio.* 2019;10(1):e02491–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02491-18>.
61. De Grandi R., Drago L., Bidossi A., Bottagisio M., Gelardi M., De Vecchi E. Putative Microbial Population Shifts Attributable to Nasal Administration of *Streptococcus salivarius* 24SMBc and *Streptococcus oralis* 89a. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11(4):1219–1226. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9488-6>.

REFERENCES

1. Tai J., Han M.S., Kwak J., Kim T.H. Association Between Microbiota and Nasal Mucosal Diseases in terms

- of Immunity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4744. <https://doi.org/10.3390/ijms22094744>.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. EPOS2020: a major step forward. *Rhinology.* 2020;58(1):1. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.401>.
 3. Bauer A.M., Turner J.H. Personalized Medicine in Chronic Rhinosinusitis: Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(2):281–293. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.12.007>.
 4. Kim Y.S., Han D., Mo J.H., Kim Y.M., Kim D.W., Choi H.G. et al. Antibiotic-Dependent Relationships Between the Nasal Microbiome and Secreted Proteome in Nasal Polyps. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(4):589–608. <https://doi.org/10.4168/air.2021.13.4.589>.
 5. Rom D., Bassiouni A., Eykman E., Liu Z., Paramasivan S., Alvarado R. et al. The Association Between Disease Severity and Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2019;129(6):1265–1273. <https://doi.org/10.1002/lary.27726>.
 6. Lee K., Tai J., Lee S.H., Kim T.H. Advances in the Knowledge of the Underlying Airway Remodeling Mechanisms in Chronic Rhinosinusitis Based on the Endotypes: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):910. <https://doi.org/10.3390/ijms22020910>.
 7. Rawls M., Ellis A.K. The microbiome of the nose. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):17–24. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.009>.
 8. Dimitri-Pinheiro S., Soares R., Barata P. The Microbiome of the Nose-Friend or Foe? *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:2152656720911605. <https://doi.org/10.1177/2152656720911605>.
 9. Min J.Y., Tan B.K. Risk factors for chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(1):1–13. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000128>.
 10. Peace O., Rachakonda K., Kress M., Villalta F., Rachakonda G. Respiratory and Neurological Disease across Different Ethnic Groups Is Influenced by the Microbiome. *Microorganisms.* 2021;9(9):1965. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091965>.
 11. Zhou Y., Jackson D., Bacharier L.B., Mauger D., Boushey H., Castro M. et al. The upper-airway microbiota and loss of asthma control among asthmatic children. *Nat Commun.* 2019;10(1):5714. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13698-x>.
 12. Teräsjarvi J.T., Toivonen L., Vuononvirta J., Mertsola J., Peltola V., He Q. TLR4 Polymorphism, Nasopharyngeal Bacterial Colonization, and the Development of Childhood Asthma: A Prospective Birth-Cohort Study in Finnish Children. *Genes (Basel).* 2020;11(7):768. <https://doi.org/10.3390/genes11070768>.
 13. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L., Waris M., He Q., Hoffman K.L. et al. Longitudinal Changes in Early Nasal Microbiota and the Risk of Childhood Asthma. *Pediatrics.* 2020;146(4):e20200421. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0421>.
 14. Espuela-Ortiz A., Lorenzo-Diaz F., Baez-Ortega A., Eng C., Hernandez-Pacheco N., Oh S.S. et al. Bacterial salivary microbiome associates with asthma among africanamerican children and young adults. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(12):1948–1956. <https://doi.org/10.1002/ppul.24504>.
 15. Lee J.J., Kim S.H., Lee M.J., Kim B.K., Song W.J., Park H.W. et al. Different upper airway microbiome and their functional genes associated with asthma in young adults and elderly individuals. *Allergy.* 2019;74(4):709–719. <https://doi.org/10.1111/all.13608>.
 16. Wu B.G., Sulaiman I., Wang J., Shen N., Clemente J.C., Li Y. et al. Severe Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Alterations in the Nasal Microbiome and an Increase in Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(1):99–109. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0119OC>.
 17. Meng Y., Wang C., Zhang L. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy.* 2019;74(12):2320–2328. <https://doi.org/10.1111/all.14067>.
 18. van de Veen W., Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic disease. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1452–1462. <https://doi.org/10.1172/JCI124607>.
 19. Lee K.H., Gordon A., Shedden K., Kuan G., Ng S., Balmaseda A. et al. The respiratory microbiome and susceptibility to influenza virus infection. *PLoS One.* 2019;14(1):e0207898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207898>.
 20. Toivonen L., Hasegawa K., Waris M., Ajami N.J., Petrosino J.F., Camargo C.A.Jr. et al. Early nasal microbiota and acute respiratory infections during the first years of life. *Thorax.* 2019;74(6):592–599. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212629>.
 21. Tsang T.K., Lee K.H., Foxman B., Balmaseda A., Gresh L., Sanchez N. et al. Association Between the Respiratory Microbiome and Susceptibility to Influenza Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2020;71(5):1195–1203. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz968>.
 22. Toivonen L., Camargo C.A. Jr., Gern J.E., Bochkov Y.A., Mansbach J.M., Piedra P.A. et al. Association between rhinovirus species and nasopharyngeal microbiota in infants with severe bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1925–1928.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018>.
 23. Mansbach J.M., Hasegawa K., Piedra P.A., Avadhanula V., Petrosino J.F., Sullivan A.F. et al. Haemophilus-Dominant Nasopharyngeal Microbiota Is Associated With Delayed Clearance of Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2019;219(11):1804–1808. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy741>.
 24. Rueca M., Fontana A., Bartolini B., Piselli P., Mazzarelli A., Copetti M. et al. Investigation of Nasal/Oropharyngeal Microbial Community of COVID-19

- Patients by 16S rDNA Sequencing. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2174. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042174>.
25. Rosas-Salazar C., Kimura K.S., Shilts M.H., Strickland B.A., Freeman M.H., Wessinger B.C. et al. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1226–1233.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.02.001>.
 26. Ko J.Y., Danielson M.L., Town M., Derado G., Greenlund K.J., Kirley P.D., et al. COVID-NET Surveillance Team. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e695–e703. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1419>.
 27. Sze S., Pan D., Nevill C.R., Gray L.J., Martin C.A., Nazareth J. et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2020;29:100630. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100630>.
 28. Xu R., Liu P., Zhang T., Wu Q., Zeng M., Ma Y. et al. Progressive deterioration of the upper respiratory tract and the gut microbiomes in children during the early infection stages of COVID-19. *J Genet Genomics*. 2021;48(9):803–814. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.05.004>.
 29. Xu R., Lu R., Zhang T., Wu Q., Cai W., Han X. et al. Temporal association between human upper respiratory and gut bacterial microbiomes during the course of COVID-19 in adults. *Commun Biol*. 2021;4(1):240. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01796-w>.
 30. Walker R.E., Walker C.G., Camargo C.A. Jr., Bartley J., Flint D., Thompson J.M.D. et al. Nasal microbial composition and chronic otitis media with effusion: A case-control study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212473>.
 31. Lindberg H., Colliander C., Nise L., Dahlqvist J., Knight A. Are Farming and Animal Exposure Risk Factors for the Development of Granulomatosis With Polyangiitis? Environmental Risk Factors Revisited: A Case-control Study. *J Rheumatol*. 2021;48(6):894–897. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200210>.
 32. Totté J.E.E., Pardo L.M., Fieten K.B., Vos M.C., van den Broek T.J., Schuren F.H.J. et al. Nasal and skin microbiomes are associated with disease severity in paediatric atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):796–804. <https://doi.org/10.1111/bjd.17755>.
 33. van Mierlo M.M.F., Pasmans S.G.M.A., Totté J.E.E., de Wit J., Herpers B.L., Vos M.C. et al. Temporal Variation in Staphylococcus aureus Protein A Genotypes from Nose and Skin in Atopic Dermatitis Patients. *Dermatology*. 2021;237(4):506–512. <https://doi.org/10.1159/000515235>.
 34. Brunner P.M., Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(5):449–455. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.11.015>.
 35. Chen L., Li J., Zhu W., Kuang Y., Liu T., Zhang W. et al. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*. 2020;11:589726. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589726>.
 36. Kamiya K., Kishimoto M., Sugai J., Komine M., Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>.
 37. Harrass S., Yi C., Chen H. Chronic Rhinosinusitis and Alzheimer's Disease-A Possible Role for the Nasal Microbiome in Causing Neurodegeneration in the Elderly. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11207. <https://doi.org/10.3390/ijms222011207>.
 38. Lotz S.K., Blackhurst B.M., Reagin K.L., Funk K.E. Microbial Infections Are a Risk Factor for Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:691136. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.691136>.
 39. Subramaniapillai S., Almey A., Natasha Rajah M., Einstein G. Sex and gender differences in cognitive and brain reserve: Implications for Alzheimer's disease in women. *Front Neuroendocrinol*. 2021;60:100879. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100879>.
 40. Gilsanz P., Lee C., Corrada M.M., Kawas C.H., Quesenberry C.P. Jr., Whitmer R.A. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology*. 2019;92(17):e2005–e2014. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007326>.
 41. Jung H.J., Lee J.Y., Choi Y.S., Choi H.G., Wee J.H. Chronic rhinosinusitis and progression of cognitive impairment in dementia. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2021;138(3):147–151. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.05.017>.
 42. Jafari A., de Lima Xavier L., Bernstein J.D., Simonyan K., Bleier B.S. Association of Sinonasal Inflammation With Functional Brain Connectivity. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(6):534–543. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0204>.
 43. Wee J.H., Yoo D.M., Byun S.H., Hong S.J., Park M.W., Choi H.G. Association between neurodegenerative dementia and chronic rhinosinusitis: A nested case-control study using a national health screening cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e22141. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022141>.
 44. Kaur D., Sharma V., Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*. 2019;27(4):663–677. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00580-x>.
 45. Imamura F., Ito A., LaFeve B.J. Subpopulations of Projection Neurons in the Olfactory Bulb. *Front Neural Circuits*. 2020;14:561822. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.561822>.
 46. Yoo S.J., Son G., Bae J., Kim S.Y., Yoo Y.K., Park D. et al. Longitudinal profiling of oligomeric A β in human

- nasal discharge reflecting cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):11234. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68148-2>.
47. Rowan N.R., Schlosser R.J., Storck K.A., Ganj-aei K.G., Soler Z.M. The impact of medical therapy on cognitive dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(7):738–745. <https://doi.org/10.1002/alr.22323>.
 48. Kuang L., Hashimoto K., Huang E.J., Gentry M.S., Zhu H. Frontotemporal dementia non-sense mutation of progranulin rescued by aminoglycosides. *Hum Mol Genet.* 2020;29(4):624–634. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz280>.
 49. Gioacchini F.M., Ferlito S., Ralli M., Scarpa A., La Mantia I., Re M. et al. Nasal Microbiota and Neuroinflammation: Relationship between Nasal Flora and Multiple Sclerosis Onset/Progression. *Life (Basel).* 2022;12(12):2043. <https://doi.org/10.3390/life12122043>.
 50. Zhao Y., Chen J., Hao Y., Wang B., Wang Y., Liu Q. et al. Predicting the recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps using nasal microbiota. *Allergy.* 2022;77(2):540–549. <https://doi.org/10.1111/all.15168>.
 51. Di Stadio A., Costantini C., Renga G., Pariano M., Ricci G., Romani L. The Microbiota/Host Immune System Interaction in the Nose to Protect from COVID-19. *Life (Basel).* 2020;10(12):345. <https://doi.org/10.3390/life10120345>.
 52. Loosen S.H., Doege C., Meuth S.G., Luedde T., Kostev K., Roderburg C. Infectious mononucleosis is associated with an increased incidence of multiple sclerosis: Results from a cohort study of 32,116 outpatients in Germany. *Front Immunol.* 2022;13:937583. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937583>.
 53. Di Stadio A., Romani L., Bernitsas E. Could Sars-Cov2 affect MS progression? *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102540. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102540>.
 54. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P., Bharathi M., Chaiyasut C. Nasal Microbiota, Olfactory Health, Neurological Disorders and Aging-A Review. *Microorganisms.* 2022;10(7):1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071405>.
 55. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P., Bharathi M., Kunaviktikul W., Klunklin A. et al. Essential Oils, Phytoncides, Aromachology, and Aromatherapy — A Review. *Appl Sci.* 2022;12(9):4495. <https://doi.org/10.3390/app12094495>.
 56. Bell J.S., Spencer J.I., Yates R.L., Yee S.A., Jacobs B.M., DeLuca G.C. Invited Review: From nose to gut — the role of the microbiome in neurological disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019;45(3):195–215. <https://doi.org/10.1111/nan.12520>.
 57. Elgamal Z., Singh P., Geraghty P. The Upper Airway Microbiota, Environmental Exposures, Inflammation, and Disease. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(8):823. <https://doi.org/10.3390/medicina57080823>.
 58. Siu J., Shrestha K., Inthavong K., Shang Y., Douglas R. Particle deposition in the paranasal sinuses following endoscopic sinus surgery. *Comput Biol Med.* 2020;116:103573. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2019.103573>.
 59. Spacova I., Petrova M.I., Fremau A., Pollaris L., Vanoirbeek J., Ceuppens J.L. et al. Intranasal administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents birch pollen-induced allergic asthma in a murine model. *Allergy.* 2019;74(1):100–110. <https://doi.org/10.1111/all.13502>.
 60. Hardy B.L., Dickey S.W., Plaut R.D., Riggins D.P., Stibitz S., Otto M. et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Exploits *Staphylococcus aureus* Virulence Components in a Novel Polymicrobial Defense Strategy. *mBio.* 2019;10(1):e02491–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02491-18>.
 61. De Grandi R., Drago L., Bidossi A., Bottagisio M., Gelardi M., De Vecchi E. Putative Microbial Population Shifts Attributable to Nasal Administration of *Streptococcus salivarius* 24SMBc and *Streptococcus oralis* 89a. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11(4):1219–1226. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9488-6>.

ОБ АВТОРАХ

Анатолий Ильич Хавкин — д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; профессор кафедры педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. E-mail: khavkin@nikid.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>; SPIN: 6070-9473

✉ **Кирилл Михайлович Николайчук** — лаборант лаборатории ингибиторов вирусных протеаз Новосибирского института органической химии Сибирского отделения РАН; ординатор-невролог

AUTHORS' INFO

Anatoly I. Khavkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Moscow state center of gastroenterology and hepatology of the Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute, Belgorod National Research University.

E-mail: khavkin@nikid.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>; SPIN: 6070-9473

✉ **Kirill M. Nikolaychuk** — Associate of the Laboratory of Viral Protease Inhibitors, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Resident Neurologist of the First Year Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical

ОБ АВТОРАХ

первого года обучения центра постдипломного медицинского образования Института медицины и медицинских технологий Новосибирского государственного университета. E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8364-6066>; SPIN: 9085-8093

Ксения Михайловна Ставриани — врач-терапевт. E-mail: k.stavriyani@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0008-1533-2098>

Полина Яновна Платонова — студент факультета медицины и психологии. E-mail: p.platonova@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1880-9585>

Мария Федоровна Новикова — студент факультета медицины и психологии. E-mail: m.novikova2@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7479-8277>

Артем Сергеевич Тумас — студент факультета медицины и психологии. E-mail: a.tumas@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1138-6049>

Екатерина Евгеньевна Вергунова — студент факультета медицины и психологии. E-mail: e.vergunova@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0003-0793-4236>

Дмитрий Алексеевич Лукичев — студент факультета медицины и психологии. E-mail: d.lukichev@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5888-0651>

Данил Алексеевич Сергеев — студент факультета медицины и психологии. E-mail: d.sergeev1@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0007-9699-233X>

Евгения Владимировна Крылова — к.м.н., врач-гастроэнтеролог, педиатр, научный сотрудник Института химической биологии и фундаментальной медицины; доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Новосибирского государственного университета. <https://orcid.org/0000-0002-9675-3044>

AUTHORS' INFO

Technologies, Novosibirsk State University.

E-mail: k.nikolaichuk@g.nsu.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-8364-6066>; SPIN: 9085-8093

Ksenia M. Stavriyani, Physician.

E-mail: k.stavriyani@g.nsu.ru;

<https://orcid.org/0009-0008-1533-2098>

Polina Ya. Platonova — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: p.platonova@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1880-9585>

Maria F. Novikova — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: m.novikova2@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0008-7479-8277>

Artem S. Tumas — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: a.tumas@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0004-1138-6049>

Ekaterina E. Vergunova — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: e.vergunova@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0003-0793-4236>

Dmitry A. Lukichev — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: d.lukichev@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5888-0651>

Danil A. Sergeev — student of the Faculty of Medicine and Psychology. E-mail: d.sergeev1@g.nsu.ru; <https://orcid.org/0009-0007-9699-233X>

Evgenia V. Krylova — Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist, pediatrician, researcher of the institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS; Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Novosibirsk State University. <https://orcid.org/0000-0002-9675-3044>