

Состояние микробиома десневой борозды детей с бронхиальной астмой

Т.В. Вивтаненко¹✉, Л.Ю. Попова¹, Ю.А. Хлопко², Р.Р. Демина¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Оренбург

²ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» УрО РАН; Россия, г. Оренбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить микробиом здоровой десневой борозды детей с бронхиальной астмой (БА) при различном состоянии зубов.

Дизайн: открытое сравнительное клинично-лабораторное исследование.

Материалы и методы. Десневой субстрат получен у 19 детей 3–6 лет с обострением БА, проанализированы результаты секвенирования генов 16 субъединиц рибосомной рибонуклеиновой кислоты (16S рРНК) на платформе «MiSeq» («Illumina»).

Результаты. Определены 5 основных филумов в десневой борозде: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacterium* и *Bacteroidetes* и доминирующий род — *Streptococcus*. Установлена достоверно высокая относительная распространенность видов *Neisseria oralis* ($p = 0,0073$), *Hemophilic massiliensis* ($p = 0,046$), *Hemophilic paraphrohaemolyticus* ($p = 0,05$) и *Lautropia mirabilis* ($p = 0,05$) у детей с БА без кариеса. Уровень иммуноглобулина E (IgE) достоверно выше у детей с астмой и кариесом в сравнении с детьми без кариеса ($461,79 \pm 60,58$ и $276,97 \pm 81,15$ МЕ/мл).

Заключение. Преобладание условно-патогенных и «здоровых» бактериальных видов филума *Proteobacteria* в здоровой десневой борозде детей с БА может являться показателем дисбиоза ротовой полости при БА. Гиперпродукция IgE у детей с кариесом, возможно, обусловлена кариесогенной флорой, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: секвенирование, микробиом десневой борозды, дети, бронхиальная астма, кариес.

Для цитирования: Вивтаненко Т.В., Попова Л.Ю., Хлопко Ю.А., Демина Р.Р. Состояние микробиома десневой борозды детей с бронхиальной астмой. Доктор.Ру. 2024;23(3):42–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-42-48

State of the Gingival Sulcus Microbiome in Children with Bronchial Asthma

T.V. Vivtanenko¹✉, L.Yu. Popova¹, Yu.A. Khlopko², R.R. Demina¹

¹Orenburg State Medical University; 6 Sovetskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460000

²Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 11 Pionerskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460000

ABSTRACT

Aim. To compare the microbiome of the healthy gingival sulcus of children with bronchial asthma (BA) and different dental conditions.

Design. Open comparative clinical and laboratory study.

Materials and methods. Gingival substrate was obtained from 19 children aged 3–6 years with exacerbation of BA; the results of sequencing the genes of 16 subunits of ribosomal ribonucleic acid (16S rRNA) on the MiSeq platform (Illumina) were analyzed.

Results. Five major phyla have been identified in the gingival sulcus: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacterium* and *Bacteroidetes* and the dominant genus, *Streptococcus*. A significantly high relative prevalence of the species *Neisseria oralis* ($p = 0.0073$), *Hemophilic massiliensis* ($p = 0.046$), *Hemophilic paraphrohaemolyticus* ($p = 0.05$) and *Lautropia mirabilis* ($p = 0.05$) in children with asthma without caries was established. The level of immunoglobulin E (IgE) is significantly higher in children with asthma and caries compared to children without caries (461.79 ± 60.58 and 276.97 ± 81.15 IU/ml).

Conclusion. The predominance of opportunistic and “healthy” bacterial species of the phylum *Proteobacteria* in the healthy gingival sulcus of children with BA may be an indicator of oral dysbiosis in BA. Overproduction of IgE in children with caries may be due to cariogenic flora, which requires further study.

Keywords: sequencing, gingival crevicular microbiome, children, bronchial asthma, caries.

For citation: Vivtanenko T.V., Popova L.Yu., Khlopko Yu.A., Demina R.R. State of the gingival crevicular microbiome in children with bronchial asthma. Doctor.Ru. 2024;23(3):42–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-42-48

ВВЕДЕНИЕ

Ротовая полость — это уникальная экосистема с множеством различных биотопов микроорганизмов [1]. Микробиом полости рта чрезвычайно разнообразен и включает вирусы, простейшие, грибы, археи и бактерии [2]. Идентифицировано более 1000 бактериальных филотипов, большая их часть являются комменсальными [3]. Многочисленные исследования показали связь между колонизацией патогенами

и астмой, особенно в раннем детстве [4–10]. Нормальный микробиом ротовой полости выполняет защитную роль, препятствуя колонизации патогенами, что существенно для поддержания здоровья человека [11]. Для изучения роли бактерий при различных заболеваниях необходимо определить весь спектр микроорганизмов. С этих позиций метод секвенирования является самым точным, поскольку обнаруживает почти все сигнатуры ДНК микроорганизмов [12].

✉ Вивтаненко Татьяна Владимировна / Vivtanenko, T.V. — E-mail: tatwiwt@mail.ru

Десневая борозда — это пространство между эмалью коронки зуба и эпителием видимой десны, которое складывается, образуя выстланную эпителием складку вокруг зуба. Борозда открывается в полость рта, а основание желоба ограничено тонким соединительным эпителием, который заканчивается в месте прикрепления к цементной поверхности корня [13]. В микробиоме здоровой десневой борозды (глубиной до 4 мм) преобладают филоциты *Proteobacteria*, рода: *Acinetobacter*, *Haemophilus*, *Moraxella* и филоциты *Firmicutes*, рода *Streptococcus*, *Granulicatella* и *Gemella*, которые являются симбионтами и в большинстве случаев возвращаются в пародонтальные карманы после лечения пародонтоза [14].

Ранее установлено обогащение бронхиального микробиома взрослых с астмой родами *Haemophilus*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* и *Sphingomonadaceae* [15]. Выделенные микроорганизмы *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Haemophilus*, *Porphyromonas* из нижних дыхательных путей детей с астмой (вне обострения и с обострением), были связаны с воспалительными цитокинами [16]. Колонизация ротоглотки новорожденных от матерей с астмой видами *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* приводила к увеличению количества эозинофилов в крови и уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) у детей в возрасте 4 лет в сравнении с детьми от матерей без астмы, при этом общая распространенность астмы в возрасте 5 лет в этой группе детей составила 33% [17]. Ранее нами был исследован микробиом зубной поверхности детей с астмой, кариесом и без него и установлено, что род *Veillonella* (*Veillonellaceae*, *Selenomonadales*, *Negativicutes*) преобладал у детей с кариесом, а относительное обилие *Neisseria* было значительно выше у детей без кариеса с бронхиальной астмой ($p < 0,05$) [18]. Исследования фактического состояния микробиома при различных заболеваниях важны, т. к. именно устойчивые комбинации микроорганизмов, а не отдельные виды бактерий могут являться триггерами заболеваний [12].

Таким образом, многочисленные исследования констатируют связь между астмой и кариесом как результат персистенции патогенов ротовой полости. Астма и кариес в большинстве случаев манифестируют в детском возрасте, когда патогены колонизируют биотопы и формируется микробиом. Информация об исследованиях микробиома десневой борозды у детей с астмой нами не обнаружена. Изучение состава микробиома на всех таксономических уровнях в данной группе детей приоритетно для понимания взаимосвязи между микробными сообществами и биотопами с установлением роли микробиома в поддержании экологического баланса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы материала десневой борозды были получены от 19 детей с обострением астмы в возрасте 3–6 лет, при наличии информированного согласия родителей или законных представителей ребенка.

Все дети проходили обследование и лечение на базе ГАУЗ «ООКБ № 2» г. Оренбурга, Россия). Распределение по группам (табл. 1) выполнено по состоянию полости рта: в группу «А — asthma» вошли дети с астмой без кариеса зубов ($n = 9$; 6 мальчиков и 3 девочки; возраст 36–71 мес), группа «С — caries» — состояла из детей с астмой и кариесом ($n = 10$; 6 мальчиков и 4 девочки; возраст 37–68 мес). Диагноз астмы и оценка ее тяжести были основаны на критериях

GINA, 2022 г.¹ Все дети имели обострение средней степени тяжести, 1 ребенок — тяжелое. Только у 1 ребенка из группы с кариесом и 2 пациентов из группы без кариеса стаж астмы был более 1 года, остальные дети были с впервые установленной астмой.

Обследование детей включало осмотр специалистами: педиатром, аллергологом-иммунологом, стоматологом и пульмонологом, стандартные лабораторные показатели, в том числе IgE. На момент забора материала пациенты не принимали антибиотики. Лечение детей обеих групп с бронхиальной астмой в период обострения включало будесонид, ипратропия бромид/фенотерол и цетиризин. Пациент с тяжелым обострением получал преднизолон и аминофиллин.

Диагностика кариеса зубов была основана на критериях ВОЗ. Состояние здоровья полости рта и наличие кариеса пациентов было оценено при стоматологическом осмотре. Индекс интенсивности кариеса зубов измеряли путем вычисления количества кариозных, отсутствующих и запломбированных зубов. Оценка индекса интенсивности кариеса зубов включала все кариозные поражения на окклюзионных, межпроксимальных, щечных и язычных гладких поверхностях. Критерием начального кариеса было наличие белого (матового) пятна на поверхности эмали. Случаи кариеса зубов были закодированы, как 1 = присутствие, 0 = отсутствие кариеса. Индекс гигиены (ИГ) = K_i/n , где K_i — сумма индексов очистки всех исследуемых зубов; n — количество зубов, участвующих в тестировании ($n = 6$). ИГ: 1,1–1,5 балла — хороший; 1,6–2,0 балла — удовлетворительный; 2,1–2,5 балла — неудовлетворительный; 2,6–3,4 балла — плохой; 3,5–5,0 балла — очень плохой.

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп
Table 1. Characteristics of the study groups

Пациент	Пол	Возраст, мес
A05	М	36
A15	М	52
A17	М	36
A23	Ж	71
A33	Ж	64
A35	М	55
A37	М	60
A39	М	59
A47	Ж	69
$M \pm m$		$55,78 \pm 4,25$
C04	М	57
C09	М	38
C11	М	68
C13	Ж	60
C21	М	37
C25	Ж	63
C41	Ж	47
C45	М	57
C58	Ж	61
C60	М	61
$M \pm m$		$54,90 \pm 3,36$

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. URL: <https://ginasthma.org>

Вычислены достоверные различия концентрации IgE у детей с астмой (табл. 2) в зависимости от наличия кариеса. Уровень IgE был достоверно выше в группе детей с кариесом в сравнении с показателем у детей без кариеса.

Забор образцов десневого субстрата проводили с использованием индивидуальных стерильных кюреток утром, после пробуждения, через 12 ч после вечерней чистки зубов и последнего приема пищи у детей без кариеса — из мезобуккальных участков левого моляра (7.5), у детей с кариесом — из мезобуккальных участков наиболее пораженного молочного зуба. Материал помещали в стерильные пробирки Эппендорфа с 0,2 мл буферного раствора ДНК-Экспресс («Литех»), до выделения ДНК хранили при -20°C . Обработку и последующий анализ образцов проводили в Институте клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. Процедура включала извлечение ДНК, подготовку библиотеки ДНК, высокопроизводительное секвенирование и биоинформационный анализ. Библиотеки были секвенированы на платформе MiSeq (Illumina). Таксономическую

Таблица 2. Концентрация иммуноглобулина E (IgE) в зависимости от состояния ротовой полости обследованных детей
Table 2. Concentration of immunoglobulin E (IgE) depending on the condition of the oral cavity of the examined children

Пациент	Кариес	Индекс интенсивности кариеса зубов	IgE, МЕ/мл	Индекс гигиены
A05	0	0	622,6	1,2
A15	0	0	100	0,7
A17	0	0	613	0,5
A23	0	0	92,2	1,2
A33	0	0	169,5	1,4
A35	0	0	70,4	0,5
A37	0	0	559	1,4
A39	0	0	110	1,7
A47	0	0	156	0,7
M ± m		0	276,97 ± 81,15	1,03 ± 0,15
C04	1	1	623,1	0,7
C09	1	1	610,2	0,6
C11	1	4	626,5	1,1
C13	1	2	358,3	2,5
C21	1	3	39	1,2
C25	1	4	416	1,5
C41	1	3	350	2,3
C45	1	6	376,8	2,8
C58	1	1	625	1,7
C60	1	8	593	2,3
M ± m		3,30 ± 0,73	461,79 ± 60,58*	1,67 ± 0,25

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с детьми без кариеса.

Note. * $p < 0.05$ vs children with caries.

классификацию последовательностей проводили с использованием эталонных баз данных RDP и NCBI.

Методы математической обработки

Сообщества микробиома десневой борозды проанализированы на уровне операционно-таксономических единиц (ОТЕ), микробное богатство десневой борозды оценивали по показателям глубины охвата (Good's coverage) и индекса разнообразия Chao1. Сравнение индексов разнообразия между группами проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни.

Суммарное богатство бактериальных сообществ оценивали с помощью анализа кривых разрежения, график построен с использованием ресурса QIIME2. Бактериальные сообщества сравнивали с помощью метода главных компонент (PCoA) на основе расстояний Брея — Кертиса, двумерный график на уровне ОТЕ построен с помощью MicrobiomeAnalyst [19, 20]. Различия бактериальных сообществ оценивали на основании построения филогенетического дерева (UniFrac). Различия между таксонами проводили с помощью статистических методов Манна — Уитни и Краскала — Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные ОТЕ сгруппированы на уровне сходства 97%; микробное богатство десневой борозды (Good's coverage) и индекс разнообразия Chao1 были высокими, что указывает на достаточное разнообразие видов в группах. Сравнение индексов разнообразия не выявило статистически значимых различий между группами.

Проведенная оценка суммарного богатства бактериальных сообществ для групп А и С показала, что глубина секвенирования была достаточной (рис. 1), учтено практически все разнообразие в исследуемых образцах (выход на плато).

Метод главных компонент показал значительное перекрытие между образцами групп А и С (все образцы расположились в проекции малого круга, что свидетельствует об их сходности по составу ОТЕ, но при этом объединения образцов по кариесу не обнаружено (рис. 2). Два образца — C_11 и A_15 — расположились отдельно от других (эти образцы имели небольшое количество ОТЕ, но клинические данные детей существенно не различались).

Согласно полученным данным, на трехмерном графике микробных сообществ десневой борозды четких различий между сравниваемыми группами по составу и общему разнообразию бактериальных ОТЕ также не установлено (рис. 3).

Анализ альфа-разнообразия не выявил существенных различий между образцами групп (рис. 4). При этом практически одинаковое количество образцов расположено в центре, что свидетельствует о том, что большая часть образцов имеет сходный состав, несмотря на отсутствие или наличие кариеса.

Филогенетическое дерево показало разделение бактериального сообщества на три основные ветви, в которые вошли образцы обеих групп (рис. 5).

Оценка таксономии образцов десны установила 7 бактериальных типов, 12 классов бактерий, 18 порядков бактерий, 26 семейств бактерий. Большинство последовательностей в группах были отнесены к 5 бактериальным филумам (первые четыре выявлены у всех детей). В группе С выявлены *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* (частота встречаемости филумов в образце более 1%, записано по убыванию). В группе А последовательность бактериальных филумов иная: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, достоверных различий на уровне филума между группами А

Таблица 3. Характеристика образцов
Table 3. Characteristics of samples

Образец	Количество ридов	Количество объединенных ридов	Количество отфильтрованных ридов	Общее количество операционно-таксономических единиц (ОТЕ)	Синглтоны и даблтоны	Анализируемое количество ридов	Количество ОТЕ	Good's coverage	Chao 1
A05	11452	10714	6813	175	80	5443	55	0,9932	191
A15	9950	9087	4153	91	36	6560	31	0,9968	106
A17	11606	10995	6174	90	25	9099	52	0,9984	101
A23	11521	10986	6808	159	55	7247	68	0,9946	207
A33	10828	10302	5426	67	28	7475	34	0,9968	139
A35	12300	11743	6712	127	48	8475	67	0,9962	159
A37	8093	7686	4528	94	44	6336	37	0,9957	115
A39	11469	10812	6050	113	37	8986	61	0,9976	129
A47	11786	10748	5513	94	39	9037	43	0,9972	116
M	11000	10341	5797	112	43	7629	50	1	140
± m	449,89	432,27	345,26	12,50	5,84	475,38	5,00	0,0006	13,31
C04	10294	9902	6289	184	90	5475	59	0,9896	233
C09	12042	11474	6611	147	64	7151	60	0,9954	165
C11	11664	10961	6098	55	22	7859	16	0,9981	71
C13	53319	49826	24873	121	56	32712	42	0,9988	166
C21	10746	10082	5570	155	66	5984	69	0,9923	208
C25	9821	9135	5375	35	14	7716	14	0,9984	71
C41	9377	8961	4840	97	38	7658	47	0,9982	101
C45	10388	9882	5275	58	25	8374	28	0,9979	81
C58	16570	15703	8771	123	35	11718	65	0,9979	154
C60	15236	14552	8683	171	55	11690	68	0,9970	202
M	15946	15048	8238	115	46	10634	47	1	145
± m	4218,68	3929,24	1896,99	16,40	7,50	2539,20	6,66	0,0010	19,09

Примечание. M — среднее; m — стандартная ошибка выборочного среднего; U-критерий Манна — Уитни показал отсутствие достоверных различий между группами по всем показателям.

Note. M: mean value; m: sample mean mean-square error; Mann-Whitney U-test demonstrated the lack of reliable differences in these parameters between groups.

Рис. 1. Кривые разрежения: а — для группы А (астма без кариеса); б — для группы С (кариес с астмой). По осям абсцисс — количество ридов, по осям ординат — количество операционных таксономических единиц
Fig. 1. Rarefaction curves: a — for group A (asthma with caries); b — for group C (caries with asthma). X-axes — No. of reads, Y-axes — No. of operational taxonomic units

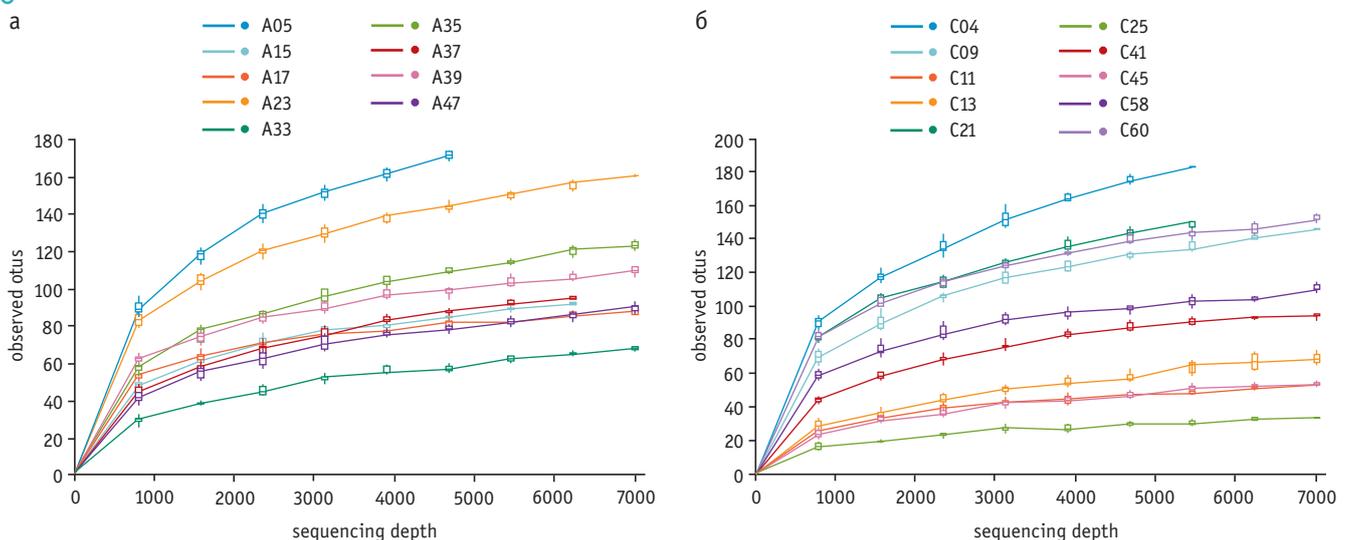


Рис. 2. Двумерный график десневых сообществ. Красным обозначены образцы группы А, голубым — группы С. Подпись включает идентификационный номер образца

Fig. 2. 2D graph of gum associations. Red: group A samples, blue: group C samples. Signature includes sample ID No.

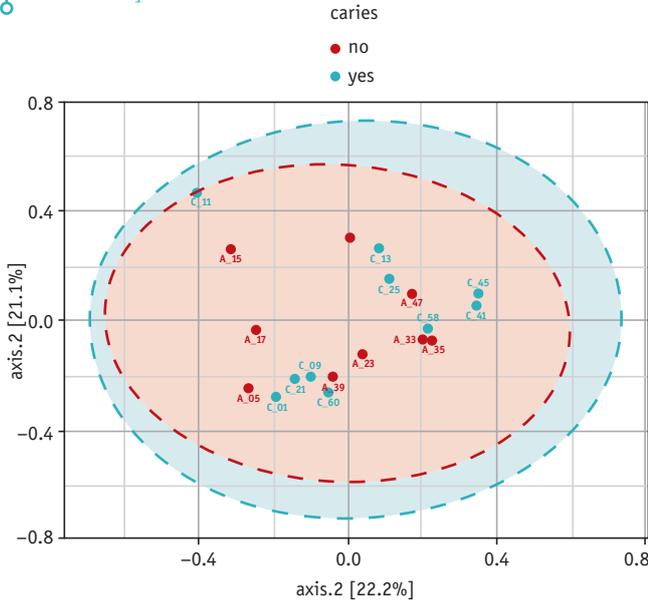
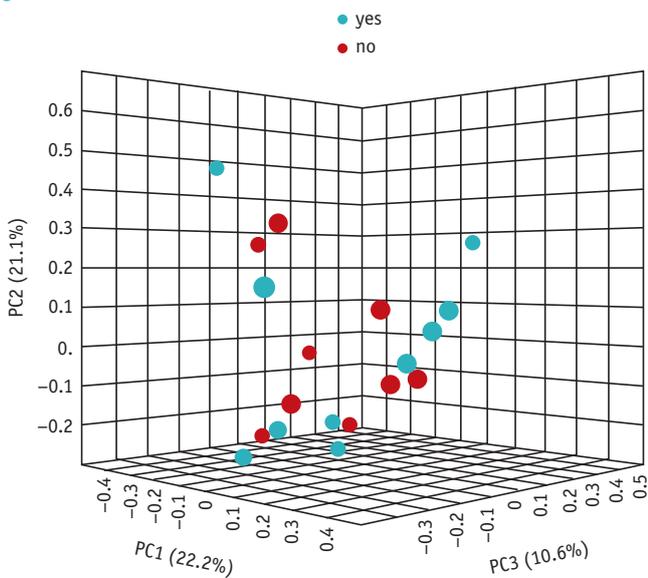


Рис. 3. Трехмерный график микробных сообществ десневой борозды.

Красным обозначены образцы группы А, голубым — группы С
Fig. 3. 3D graph of microbial communities in gingival transverse

Red: group A samples, blue: group C samples



и С не установлено. Филумы *Candidatus Saccharibacteria* и *SR1* встречались менее чем в 1% проанализированных ридов в образцах (рис. 6).

Достоверные различия выявлены на уровне порядка — *Burkholderiales*, семейства — *Burkholderiaceae* (достоверно преобладает у детей с астмой; $p = 0,053$), на уровне

Рис. 4. Альфа-разнообразие микробных сообществ десневой борозды.

Красным обозначены образцы группы А, голубым — группы С

Fig. 4. Alpha diversity of microbial communities in gingival transverse.

Red: group A samples, blue: group C samples

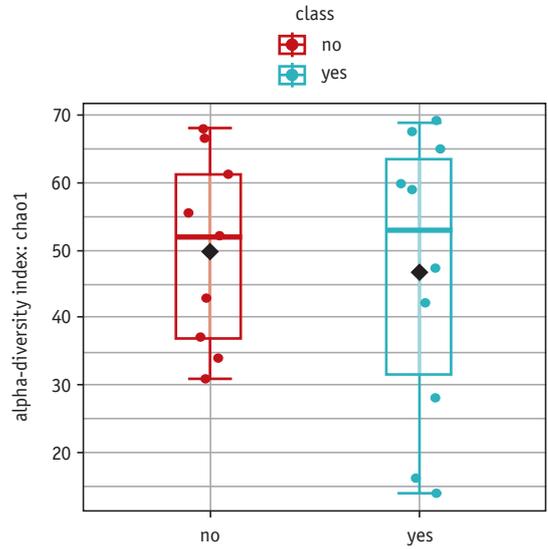


Рис. 5. Распределение бактериальных сообществ по составу.

Красным обозначены образцы группы А, голубым — группы С

Fig. 5. Distribution of bacterial communities in terms of composition.

Red: group A samples, blue: group C samples

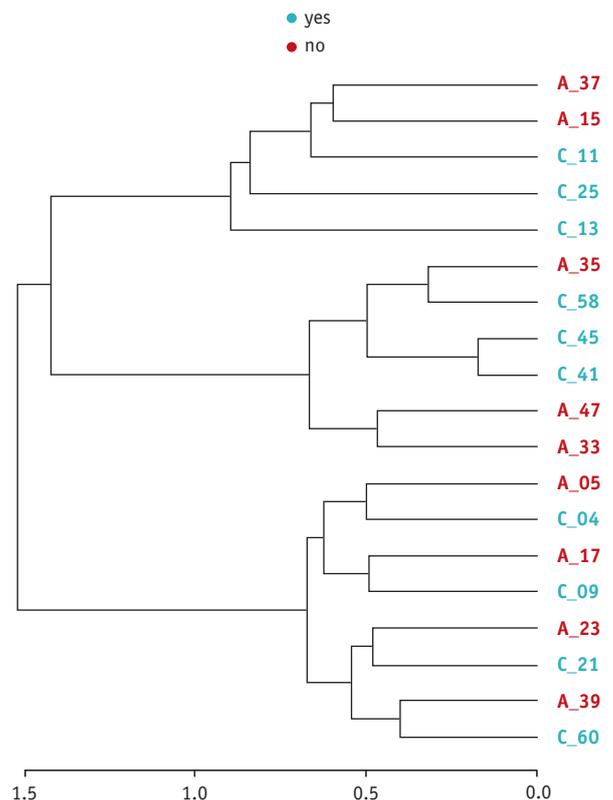
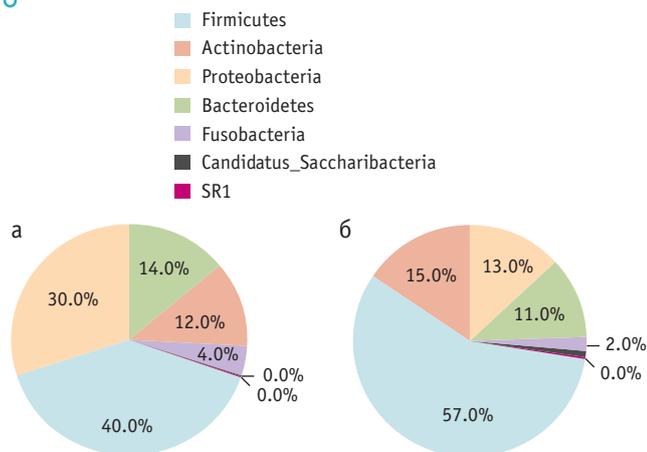


Рис. 6. Распределение бактериальных филумов.

а — группа А; б — группа С

Fig. 6. Distribution of bacterial phyla.

а: group А; б: group С



рода — *Lautropia* ($p = 0,05$), различия на уровне вида представлены на рис. 7.

На уровне вида также в группе детей с астмой достоверно более значимо было превышение OUT для *Neisseria oralis* ($p = 0,0073$), *Haemophilus massiliensis* ($p = 0,046$), *Haemophilus paraphrohaemolyticus* ($p = 0,05$) и *Lautropia mirabilis* ($p = 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что у детей с бронхиальной астмой микробиом десневой борозды состоит из 5 основных филумов: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacterium* и *Bacteroidetes*. Доминирующим родом микробиома десневой борозды у детей с астмой является *Streptococcus*, что согласуется с предыдущими исследованием.

Определено, что представленность «основных» родов десневой борозды отличалась в зависимости от наличия кариеса. В топ-10 родов вошли 7 общих для 2 групп: *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*. Состав «основного микробиома» детей со здоровой ротовой полостью отличался присутствием в нем родов *Lautropia*, *Gemella*, *Corynebacterium*, в то время как у пациентов с кариесом — *Porphyromonas*, *Granulicatella* и *Prevotella*.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Вивтаненко Т.В. — отбор, обследование пациентов, сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи для публикации; Попова Л.Ю. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Хлопко Ю.А. — статистическая обработка данных, анализ интерпретации данных; Демина Р.Р. — стоматологическое обследование пациента, разработка дизайна исследования.

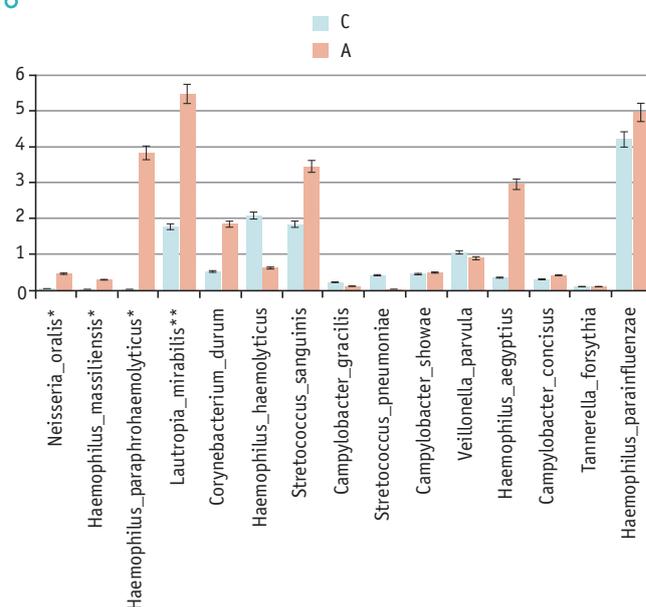
All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Vivtanenko, T.V. — selection, examination of patients, collection of clinical material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript for publication; Popova, L.Yu. — development of research design, verification of critical content approval of the manuscript for publication; Khlopko, Yu.A. — statistical data processing, data interpretation analysis; Demina, R.R. — dental examination of the patient, development of study design.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

Рис. 7. Численность видов бактерий в группах.Голубые — группа С; красные — группа А. * $p < 0,05$ между таксонами**Fig. 7.** No. of bacterial types in groups.Blue: group С; red: group А. * $p < 0.05$ between taxons

Установлены достоверные различия между относительной распространенностью отдельных видов микробиома десневой борозды детей с астмой. Достоверное превышение относительной численности видов «здоровой» микробиоты десневой борозды детей с астмой и здоровой полостью рта, относящихся к филуму *Proteobacteria* (*N. oralis*, *L. mirabilis*), подтверждает ее защитные свойства, а достоверное преобладание условно-патогенной микробиоты (*H. paraphrohaemolyticus*, *H. massiliensis*) может являться признаком дисбиоза ротовой полости при астме.

Проведенное исследование показало, что полученная комбинация микробов может рассматриваться в качестве биомаркера (предиктора) астмы, что косвенно подтверждается достоверным увеличением уровня IgE в группе детей с астмой в сочетании с кариесом. Гиперпродукция IgE у детей, страдающих астмой и кариесом, возможно, связана с кариесогенной флорой, что требует дальнейшего изучения.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (протокол № 11-2016, 17.06.2016).

The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 11-2016, 06/17/2016).

Об авторах / About the authors

Вивтаненко Татьяна Владимировна / Vivanenko, T.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4302-8724. <https://orcid.org/0009-0005-0943-0896>. E-mail: tatwiwt@mail.ru

Попова Лариса Юрьевна / Popova, L.Yu. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9351-3622. <https://orcid.org/0000-0001-6306-7104>. E-mail: dosropova@yandex.ru

Хлопко Юрий Александрович / Khlorko, Yu.A. — д. т. н., доцент, ведущий научный сотрудник ЦКП ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 3420-2169. <https://orcid.org/0000-0002-2880-3214>. E-mail: 140374@mail.ru

Демина Римма Раильевна / Demina, R.R. — к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-0697-6165>. E-mail: deminarr@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xie G., Chain P.S., Lo C.C. et al. Community and gene composition of a human dental plaque microbiota obtained by metagenomic sequencing. *Mol. Oral Microbiol.* 2010;25(6):391–405. DOI: 10.1111/j.2041-1014.2010.00587.x
- Huang Y.J., Boushey H.A. The microbiome in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135(1):25–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.011
- Wang J., Qi J., Zhao H. et al. Metagenomic sequencing reveals microbiota and its functional potential associated with periodontal disease. *Sci. Rep.* 2013;3:1843. DOI: 10.1038/srep01843
- Abusleme L., Dupuy A.K., Dutzan N. et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J.* 2013;7(5):1016–1025. DOI: 10.1038/ismej.2012.174
- Botelho M.P., Maciel S.M., Cerci Neto A. et al. Cariogenic microorganisms and oral conditions in asthmatic children. *Caries Res.* 2011;45(4):386–392. DOI: 10.1159/000330233
- Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999;284(5418):1318–1322. DOI: 10.1126/science.284.5418.1318
- Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010;5(1):e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578
- Huang Y.J., Nariya S., Harris J.M. et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136(4):874–884. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.044
- McCauley K., Durack J., Valladares R. et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored Inner-City Asthma Consortium. Distinct nasal airway bacterial microbiotas differentially relate to exacerbation in pediatric patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;144(5):1187–1197. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.035
- Teo S.M., Mok D., Pham K. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):704–715. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.008
- Marsh P. Contemporary perspective on plaque control. *Br. Dent. J.* 2012;212:601–606. DOI: 10.1038/sj.bdj.2012.524
- Chen T., Shi Y., Wang X. et al. High-throughput sequencing analyses of oral microbial diversity in healthy people and patients with dental caries and periodontal disease. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(1):127–132. DOI: 10.3892/mmr.2017.6593
- Bosshardt D.D., Lang N. P. The junctional epithelium: from health to disease. *J. Dent. Res.* 2005;84(1):9–20. DOI: 10.1177/154405910508400102
- Yamanaka W., Takeshita T., Shibata Y. et al. Compositional stability of a salivary bacterial population against supragingival microbiota shift following periodontal therapy. *PLoS One.* 2012;7(8):e42806. DOI: 10.1371/journal.pone.0042806
- Di Cicco M., Pistello M., Jacinto T. et al. Does lung microbiome play a causal or casual role in asthma? *Pediatric Pulmonol.* 2018;53(10):1340–1345. DOI: 10.1002/ppul.24086
- Kim Y.H., Jang H., Kim S.Y. et al. Gram-negative microbiota is related to acute exacerbation in children with asthma. *Clin. Transl. Allergy.* 2021;11(8):e12069. DOI: 10.1002/clt2.12069
- Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Transl. Med.* 2015;7(307):307ra152. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271
- Cherkasov S.V., Popova L.Y., Vivanenko T.V. et al. Oral microbiomes in children with asthma and dental caries. *Oral Diseases.* 2019;25(3):898–910. DOI: 10.1111/odi.13020
- Chong J., Liu P., Zhou G. et al. Using Microbiome Analyst for comprehensive statistical, functional, and meta-analysis of microbiome data. *Nat. Protoc.* 2020;15:799–821. DOI: 10.1038/s41596-019-0264-1
- Dhariwal A., Chong J., Habib S. et al. Microbiome Analyst: a web-based tool for comprehensive statistical, visual and meta-analysis of microbiome data. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(W1):W180–W188. DOI: 10.1093/nar/gkx295 

Поступила / Received: 30.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 29.09.2023