

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И КИШЕЧНИКА НА РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ БРОНХИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Азизова Н.Д.¹, Кабилова Д.К.², Каримова М.Х.¹, Узакова Ш.Б.¹, Мирсалихова Н.Х.¹

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент,

² Медицинский факультет Центрально-Азиатского медицинского университета, г. Фергана

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Erta yoshdagi bolalarda qaytalanuvchi bronxit kechishida nafas yo'llari va ichak mikrobiotasining ahamiyatini baholash hamda bronxobstruktiv sindrom shakllanishidagi o'rnini aniqlash.

Materiallar va usullar. Tadqiqotda 1 yoshdan 5 yoshgacha bo'lgan 135 nafar bola tekshirildi. Asosiy guruhni qaytalanuvchi bronxit bilan kasallangan 110 nafar bola tashkil qildi, ularning 50 nafarida bronxobstruktiv sindrom (QB+BO), 60 nafarida esa bronxobstruksiyasiz QB kuzatildi. Nazorat guruhiga 25 nafar sog'lom bola kiritildi.

Natijalar. Qaytalanuvchi bronxitli bolalarda ichak mikrobiotasining sezilarli buzilishlari aniqlandi. Bronxobstruktiv sindromli bolalarda *Bifidobacterium* spp. miqdori $6,1 \pm 0,3$ lg KOE/g, *Lactobacillus* spp. $5,8 \pm 0,2$ lg KOE/g bo'lib, nazorat guruhiga nisbatan ishonchli darajada past ekanini qayd etildi. Shu bilan birga, *Candida* spp. va shartli-patogen mikroflora miqdori sezilarli oshgan. III darajali disbioz bronxobstruktiv sindromli bolalarda 34,0%, bronxobstruksiyasiz bolalarda esa 13,3% hollarda kuzatildi. Yuqori nafas yo'llarida *Streptococcus pneumoniae* (44,0%), *Haemophilus influenzae* (34,0%) va aralash mikroflora (52,0%) bronxobstruktiv sindromli bolalarda ko'proq aniqlandi. Sitokin tahlilida IL-6 ($28,6 \pm 1,4$ pg/ml), IL-8 ($36,8 \pm 2,0$ pg/ml) va TNF- α ($31,4 \pm 1,8$ pg/ml) darajalari oshgan, IFN- γ ($12,1 \pm 0,7$ pg/ml) esa pasayganligi kuzatildi ($p < 0,001$). Ichak disbiozi darajasi bilan bronxit retsidivlari chastotasi o'rtasida ijobiy korrelyatsiya aniqlandi ($r = 0,64$; $p < 0,01$).

Xulosa. Qaytalanuvchi bronxitli bolalarning 92,0% da ichak mikrobiotasi buzilishi aniqlandi. Bronxobstruktiv sindrom mavjudligi obligat mikroflora kamayishi, shartli-patogen mikroorganizmlar ko'payishi va yuqori nafas yo'llarining patogen bakteriyalar bilan kolonizatsiyalanishi bilan bog'liq bo'ldi. Mikrobiotadagi o'zgarishlar yalliglanish oldi sitokinlar (IL-6, IL-8, TNF- α) oshishi va IFN- γ kamayishi bilan kechdi. Olingan natijalar «ichak-o'pka» o'qi qaytalanuvchi bronxit patogenezida muhim ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi hamda mikrobiota holatini baholash kasallik kechishini prognoz qilishda qo'shimcha mezon sifatida xizmat qilishi mumkin.

SUMMARY

Objective. To evaluate the role of respiratory tract and gut microbiota in recurrent bronchitis in young children and to determine their association with the development of bronchial obstruction syndrome.

Materials and methods. A total of 135 children aged 1–5 years were examined. The main group included 110 children with recurrent bronchitis (RB), of whom 50 had bronchial obstruction syndrome (RB+BO) and 60 had no bronchial obstruction (RB). The control group consisted of 25 healthy children.

Results. Significant disturbances of the intestinal microbiota were detected in children with recurrent bronchitis. In children with bronchial obstruction syndrome, the levels of *Bifidobacterium* spp. (6.1 ± 0.3 lg CFU/g) and *Lactobacillus* spp. (5.8 ± 0.2 lg CFU/g) were significantly lower than those in the control group, whereas increased levels of *Candida* spp. and opportunistic microorganisms were observed. Grade III intestinal dysbiosis was observed in 34.0% of children with RB+BO compared with 13.3% of children with RB without bronchial obstruction. Colonization of the upper respiratory tract with *Streptococcus pneumoniae* (44.0%), *Haemophilus influenzae* (34.0%), and mixed microflora (52.0%) was more frequent in children with bronchial obstruction. Cytokine analysis revealed elevated levels of IL-6 (28.6 ± 1.4 pg/mL), IL-8 (36.8 ± 2.0 pg/mL), and TNF- α (31.4 ± 1.8 pg/mL), accompanied by decreased IFN- γ levels (12.1 ± 0.7 pg/mL) ($p < 0.001$). A positive correlation was found between the severity of intestinal dysbiosis and the frequency of bronchitis recurrences ($r = 0.64$; $p < 0.01$).

Conclusion. Intestinal microbiota disorders were identified in 92.0% of children with recurrent bronchitis. Bronchial obstruction syndrome was associated with a more pronounced reduction in beneficial microflora, increased abundance of opportunistic microorganisms, and more frequent colonization of the respiratory tract by potentially pathogenic bacteria. These microbiota alterations were accompanied by elevated levels of the pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-8, and TNF- α and reduced IFN- γ levels. These findings support an important role of the gut–lung axis in the pathogenesis of recurrent bronchitis and suggest that microbiota assessment may serve as an additional tool for predicting the clinical course of

Kalit so'zlar: qaytalanuvchi bronxit, bronxobstruktiv sindrom, ichak mikrobiotasi, nafas yo'llari mikrobiotasi, sitokinlar, bolalar.

Рецидивирующий бронхит занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов дыхания у детей раннего возраста [1,6]. Повторные эпизоды воспалительного процесса в бронхах способствуют нарушению функции дыхательной системы, ухудшению качества жизни ребёнка и повышают риск формирования хронической бронхолёгочной патологии [3,5].

В последние годы особое внимание уделяется изучению микробиоты как важного фактора, определяющего состояние иммунной системы ребенка [10,15]. Установлено, что микробное сообщество кишечника и дыхательных путей принимает участие в регуляции врождённого и адаптивного иммунитета, формировании противоинфекционной защиты и контроле воспалительных реакций [11,21].

Концепция «кишечник–легкие» рассматривает дыхательную систему и желудочно-кишечный тракт как единую функциональную ось, в рамках которой изменения состава микробиоты кишечника способны влиять на иммунные процессы в респираторном тракте [9,16]. Нарушение микробного баланса сопровождается снижением колонизационной резистентности, активацией провоспалительных механизмов и повышением восприимчивости к инфекциям дыхательных путей [2,20]. Особый интерес представляет изучение микробиоты у детей с рецидивирующим бронхитом, протекающим с бронхообструктивным синдромом, поскольку у данной категории пациентов отмечаются более выраженные нарушения иммунной реактивности и высокий риск последующего формирования бронхиальной астмы [7,12,13].

Несмотря на активное изучение микробиома человека, роль изменений кишечной и респираторной микробиоты в развитии рецидивирующего бронхита у детей раннего возраста остаётся недостаточно изученной [8,17–19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние микробиоты дыхательных путей и кишечника на рецидивирующее течение бронхита у детей раннего возраста и определить её значение в формировании бронхообструктивного синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе Областного детского многопрофильного медицинского центра Ферганской области, а также в отделениях пульмонологии и аллергологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии.

Критериями включения в исследование являлись возраст от 1 года до 5 лет, наличие не менее трех эпизодов бронхита в течение последних 12 месяцев,

the disease.

Keywords: recurrent bronchitis, bronchial obstruction syndrome, gut microbiota, respiratory tract microbiota, cytokines, children.

клинически подтверждённый диагноз РБ, а также информированное согласие родителей или законных представителей ребенка на участие в исследовании. Критериями исключения служили врождённые пороки развития бронхолегочной системы, муковисцидоз, первичные иммунодефицитные состояния, хронические заболевания легких иной этиологии и наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Всем детям проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. При сборе анамнеза оценивали частоту эпизодов бронхита в течение года, продолжительность заболевания, наличие аллергических заболеваний у ребёнка и ближайших родственников, особенности вскармливания на первом году жизни, перенесенные инфекционные заболевания и применение антибактериальной терапии.

Клиническое обследование включало оценку общего состояния ребенка, физикальное исследование органов дыхания, определение частоты дыхательных движений, характера кашля, наличия признаков бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности.

Лабораторные методы исследования предусматривали проведение общего анализа крови с определением количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, уровня гемоглобина и скорости оседания эритроцитов. Активность воспалительного процесса оценивали по содержанию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

Для изучения иммунологических особенностей заболевания исследовали цитокиновый профиль сыворотки крови. Концентрации интерлейкинов IL-4, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и интерферона-γ (IFN-γ) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих тест-систем в соответствии с инструкциями производителя. Полученные результаты выражали в пг/мл. Состояние микробиоты верхних дыхательных путей оценивали путём бактериологического исследования мазков из ротоглотки. Забор материала проводили утром натощак до начала антибактериальной терапии. Идентификацию микроорганизмов осуществляли общепринятыми бактериологическими методами с определением качественного и количественного состава микрофлоры.

Исследование кишечной микробиоты выполняли методом бактериологического анализа образцов кала. Определяли содержание основных представителей облигатной микрофлоры (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*), а также условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida*. Результаты выражали в логарифмах колониеобразующих единиц на грамм исследуемого матери-

ала (lg КОЕ/г).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента (t). Корреляционный анализ проводили методом Спирмена с расчётом коэффициента корреляции (r). Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего обследовано 135 детей раннего возраста. Основную группу составили 110 пациентов с рецидивирующим бронхитом (РБ), из которых 50 детей

имели бронхообструктивный синдром (РБ с БО), а 60 детей – рецидивирующий бронхит без бронхиальной обструкции (РБ без БО). Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей аналогичного возраста. Средний возраст детей с РБ, протекающим с БО-синдромом, составил $2,8 \pm 0,3$ года, у пациентов с рецидивирующим бронхитом без бронхиальной обструкции – $3,1 \pm 0,4$ года, тогда как в контрольной группе данный показатель был равен $2,9 \pm 0,2$ года. Статистически значимых различий по возрасту между группами не выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствует об их сопоставимости и позволяет исключить влияние возрастного фактора на результаты исследования (табл.1.).

Таблица 1

Характеристика обследованных детей, (%)

Показатель	РБ с БО (n=50)	РБ без БО (n=60)	Контроль (n=25)
Средний возраст, лет	$2,8 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,2$
Мальчики	31 (62,0%)	34 (56,7%)	13 (52,0%)
Девочки	19 (38,0%)	26 (43,3%)	12 (48,0%)
Частота рецидивов за год	$4,8 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,3$	0
Госпитализации за год	$2,7 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	0

Так, среди детей с рецидивирующим бронхитом и бронхообструктивным синдромом мальчики составили 62,0% (31 ребёнок), девочки – 38,0% (19 детей). В группе детей с рецидивирующим бронхитом без бронхиальной обструкции доля мальчиков составила 56,7% (34 ребёнка), девочек – 43,3% (26 детей). В контрольной группе соотношение мальчиков и девочек было практически одинаковым и составило 52,0% и 48,0% соответственно. Полученные данные согласуются с литературными сведениями о более высокой распространенности рецидивирующих заболеваний дыхательной системы среди мальчиков раннего возраста.

Особое внимание было уделено анализу частоты рецидивов бронхита в течение года. Установлено, что у детей с бронхообструктивным синдромом данный показатель составил в среднем $4,8 \pm 0,4$ эпизода в год, что достоверно превышало аналогичный показатель у детей без бронхиальной обструкции – $3,5 \pm 0,3$ эпизода в год ($p < 0,01$).

Таким образом, частота рецидивов у пациентов с бронхообструктивным синдромом была в 1,4 раза выше, что свидетельствует о более тяжелом и неблагоприятном течении заболевания у данной категории больных. Среднее число госпитализаций в течение года у детей с рецидивирующим бронхитом и бронхообструктивным синдромом составило $2,7 \pm 0,2$ случая, тогда как в группе детей без бронхиальной обструкции данный показатель был значительно ниже – $1,6 \pm 0,2$ случая ($p < 0,01$). Следовательно, дети с бронхообструктивным вариантом заболевания нуждались в стационарном лечении в 1,7 раза чаще по сравнению с детьми без обструкции.

Результаты исследования кишечной микробиоты у обследованных детей представлены в таблице 2.

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с рецидивирующим бронхитом выявляются выраженные нарушения состава кишечного микробиоценоза, степень которых наиболее значительна при наличии бронхообструктивного синдрома.

Таблица 2

Показатели кишечной микробиоты у обследованных детей (lg КОЕ/г, $M \pm m$)

Микроорганизмы	РБ с БО	РБ без БО	Контроль	p
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$6,1 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,2$	$9,1 \pm 0,2$	$<0,001$
<i>Lactobacillus</i> spp.	$5,8 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,2$	$8,3 \pm 0,2$	$<0,001$
<i>Escherichia coli</i> нормальная	$6,2 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,2$	$<0,05$
<i>Candida</i> spp.	$3,9 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$<0,01$
Условно-патогенная флора	$4,8 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	$<0,001$

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о формировании выраженного дисбиотического состояния кишечника у детей с РБ. Наиболее значительные изменения микробиоты выявлены у пациентов с бронхообструктивным синдромом и

характеризуются снижением численности облигатной микрофлоры (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*) на фоне избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida*. Полученные данные подтверждают воз-

можную роль кишечного дисбиоза в поддержании хронического воспалительного процесса и рецидивирующего течения бронхолёгочной патологии у детей раннего возраста.

Результаты оценки степени выраженности кишечного дисбиоза у обследованных детей представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота выявления дисбиоза кишечника у обследованных детей, (%)

Степень дисбиоза	РБ с БО (n=50)	РБ без БО (n=60)	Контроль (n=25)
I степень	8 (16,0%)	15 (25,0%)	2 (8,0%)
II степень	21 (42,0%)	19 (31,7%)	1 (4,0%)
III степень	17 (34,0%)	8 (13,3%)	0
Норма	4 (8,0%)	18 (30,0%)	22 (88,0%)

Частота дисбиоза III степени у детей с бронхообструктивным синдромом была в 2,6 раза выше по сравнению с детьми без БО. В контрольной группе случаев дисбиоза III степени зарегистрировано не было.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушения кишечной микробиоты являются характерной особенностью детей с РБ. При этом наличие бронхообструктивного синдрома ассоциируется с более выраженными дисбиотическими изменения-

ми, проявляющимися увеличением частоты среднетяжёлых и тяжёлых форм дисбиоза.

Вероятно, дефицит представителей облигатной микрофлоры и избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов способствуют поддержанию хронического воспалительного процесса и повышают риск повторных эпизодов заболевания. Анализ микробного состава верхних дыхательных путей показал достоверные различия между исследуемыми группами (табл. 4).

Таблица 4

Структура микрофлоры верхних дыхательных путей у обследованных детей, (%)

Микроорганизм	РБ с БО	РБ без БО	Контроль
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22 (44,0%)	16 (26,7%)	2 (8,0%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	17 (34,0%)	12 (20,0%)	1 (4,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (30,0%)	11 (18,3%)	2 (8,0%)
Смешанная флора	26 (52,0%)	17 (28,3%)	3 (12,0%)

У детей с РБ, особенно при наличии бронхообструктивного синдрома, отмечалась более высокая частота колонизации потенциально патогенными микроорганизмами по сравнению с контрольной группой.

Наиболее часто у пациентов с бронхообструктивным синдромом выявлялись *Streptococcus pneumoniae* (44,0%), *Haemophilus influenzae* (34,0%) и *Staphylococcus aureus* (30,0%), а также смешанная микрофлора (52,0%). В группе детей с РБ без БО частота выявления указанных микроорганизмов была ниже и составляла 26,7%, 20,0%, 18,3% и 28,3% соответственно.

В контрольной группе данные микроорганизмы регистрировались значительно реже (8,0–12,0%), что отражает нормальное состояние микробиоценоза верхних дыхательных путей у практически здоровых

детей.

Таким образом, у детей с РБ выявлялся дисбаланс микрофлоры верхних дыхательных путей с преобладанием потенциально патогенных бактерий, наиболее выраженный при бронхообструктивном варианте заболевания.

У детей с бронхообструктивным синдромом отмечалась более высокая частота колонизации дыхательных путей потенциально патогенными микроорганизмами.

Анализ цитокинового профиля у обследованных детей (табл. 5) выявил выраженные различия между группами и свидетельствовал о наличии системной активации воспалительного ответа при рецидивирующем бронхите, особенно при его бронхообструктивном варианте.

Таблица 5

Показатели цитокинового профиля у обследованных детей, (пг/мл)

Показатель	РБ с БО	РБ без БО	Контроль	p
IL-6	28,6±1,4	18,3±1,1	6,9±0,4	<0,001
IL-8	36,8±2,0	24,2±1,6	9,5±0,6	<0,001
TNF-α	31,4±1,8	21,7±1,3	8,2±0,5	<0,001
IFN-γ	12,1±0,7	16,9±0,9	24,7±1,2	<0,001

Установлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с РБ по сравнению с контрольной группой. Наиболее высо-

кие значения IL-6 отмечались у детей с бронхообструктивным синдромом (28,6±1,4 пг/мл), что существенно превышало показатели группы РБ без БО

(18,3±1,1 пг/мл) и контроля (6,9±0,4 пг/мл; $p < 0,001$). Аналогичная динамика наблюдалась в отношении IL-8 и TNF- α , уровень которых был максимальным в группе РБ с БО (36,8±2,0 пг/мл и 31,4±1,8 пг/мл соответственно) и постепенно снижался в группе РБ без БО и в контрольной группе ($p < 0,001$).

В то же время отмечено снижение уровня противовирусного цитокина IFN- γ у детей с РБ, более выраженное при наличии бронхообструктивного синдрома (12,1±0,7 пг/мл), по сравнению с группой РБ без БО (16,9±0,9 пг/мл) и контрольной группой (24,7±1,2 пг/мл; $p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе цитокиновой регуляции, характеризующемся преобладанием провоспалительного ответа (Th1/Th17-активация) и снижением противоинфекционной активности IFN- γ . Наиболее выраженные иммуновоспалительные изменения выявлены у детей с бронхообструктивным вариантом РБ, что может отражать более тяжелое и персистирующее течение заболевания. У детей с бронхообструктивным синдромом выявлено наиболее выраженное повышение провоспалительных цитокинов и снижение уровня IFN- γ .

Таким образом, результаты исследования показали, что рецидивирующее течение бронхита сопровождается существенными изменениями как кишечной, так и респираторной микробиоты. Наиболее выраженные нарушения выявлены у детей с бронхообструктивным синдромом. Снижение количества бифидо- и лактобактерий сопровождалось ростом условно-патогенной флоры и колонизацией дыхательных путей потенциально патогенными микроорганизмами. Установлена положительная корреляционная связь между степенью дисбиоза кишечника и частотой рецидивов бронхита ($r=0,64$; $p < 0,01$), а также между уровнем IL-6 и количеством эпизодов бронхообструкции ($r=0,59$; $p < 0,01$).

ВЫВОДЫ

1. У 92,0% детей с рецидивирующим бронхитом выявлены нарушения кишечной микробиоты различной степени выраженности.

2. У детей с бронхообструктивным синдромом снижение содержания *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. было достоверно более выраженным, чем у детей без бронхиальной обструкции ($p < 0,001$).

3. Колонизация верхних дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и смешанной микрофлорой достоверно чаще выявлялась у детей с бронхообструктивным вариантом заболевания.

4. Изменения микробиоты сопровождались повышением уровней IL-6, IL-8 и TNF- α и снижением концентрации IFN- γ , что свидетельствует об активации хронического воспалительного процесса.

5. Выраженность кишечного дисбиоза коррелировала с частотой рецидивов бронхита ($r=0,64$; $p <$

0,01), подтверждая участие оси «кишечник–легкие» в патогенезе заболевания.

6. Исследование микробиоты кишечника и дыхательных путей может быть использовано в качестве дополнительного критерия прогнозирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Рецидивирующие заболевания органов дыхания у детей: современные подходы к диагностике и лечению // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т.101, №3. – С. 8-15.
2. Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А. Микробиота кишечника и респираторные заболевания у детей // Медицинский совет. – 2023. – №7. – С. 45-52.
3. Мизерницкий Ю.Л. Рецидивирующий бронхит у детей: клинко-иммунологические аспекты // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т.67, №4. – С. 22-30.
4. Намазова-Баранова Л.С., Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А. Современные представления о бронхообструктивных заболеваниях у детей раннего возраста // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т.20, №2. – С. 101-109.
5. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз. Клинические протоколы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у детей. – Ташкент, 2023. – С. 96.
6. Самсыгина Г.А. Инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей у детей раннего возраста // Педиатрия. – 2021. – №5. – С. 12-19.
7. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A. Early-life microbiome and respiratory disease susceptibility in children // Pediatric Research. – 2022. – Vol.91. – P. 285–296.
8. Borkowski K., Chandel N., Salako A. et al. Pediatric respiratory microbiome and chronic airway inflammation // Children. – 2024. – Vol.11(2). – 214.
9. Enaud R., Prevel R., Ciarlo E. et al. The gut–lung axis in respiratory diseases: microbial crosstalk and immune regulation // Frontiers in Microbiology. – 2022. – Vol.13. – 853017.
10. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic and immune regulation // Nature Reviews Microbiology. – 2023. – Vol.21. – P. 55-71.
11. Gopalakrishnan V., Spencer C.N. Microbiome and immune responses in inflammatory diseases // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2022. – Vol.19. – P. 635-648.
12. He Y., Wen Q., Yao F. et al. Gut–lung axis and pediatric respiratory infections: mechanisms and clinical implications // Critical Reviews in Microbiology. – 2023. – Vol.49(4). – P. 487-503.
13. Huang Y.J., Boushey H.A. Microbiome and airway inflammatory diseases in children // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2022. –

- Vol.149(4). – P. 1120-1129.
14. Lee K.A., Luong M.K., Shaw H. et al. Obesity, microbiome and susceptibility to respiratory infections in children // *International Journal of Obesity*. – 2023. – Vol.47. – P. 1245-1254.
 15. Man W.H., de Steenhuijsen Piers W.A.A., Bogaert D. The respiratory microbiota in health and disease in children // *Nature Reviews Microbiology*. – 2022. – Vol.20(6). – P. 341-355.
 16. Morais L.H., Schreiber H.L., Mazmanian S.K. Gut microbiota–immune–lung axis in health and disease // *Nature Reviews Microbiology*. – 2023. – Vol.21. – P. 241-260.
 17. UNICEF. Child health and respiratory infections report 2024. – New York: UNICEF, 2024.
 18. Vezza T., Rodríguez-Nogales A., Algieri F. et al. Probiotics and microbiota modulation in pediatric respiratory diseases // *Nutrients*. – 2024. – Vol.16(3). – 511.
 19. WHO. Childhood respiratory infections and microbiome interactions. – Geneva: World Health Organization, 2023.
 20. Wu Q., Zhang Y., Wang J. Gut microbiota dysbiosis in childhood respiratory disease // *Nutrients*. – 2022. – Vol.14(8). – 1657.
 21. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease // *Cell Research*. – 2024. – Vol.34. – P. 112-128.
-