

УДК [616.24:579.61]:[616.98:578.834.1]-052

В. И. Майсеенко, И. В. Буйневич

**Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь**

МИКРОБИОТА ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19-ИНФЕКЦИЮ

Введение

В последнее десятилетие появляется все больше публикаций касательно того, что микробиота легких наряду с микробиотой желудочно-кишечного тракта вносит значительный вклад в развитие респираторных заболеваний и, таким образом, может рассматриваться как патогенетический фактор [1]. Микробиом легких остается еще пока малоисследованным, но не менее актуальным объектом изучения. Особенно актуально его изучение для предотвращения неожиданно возникающих респираторных заболеваний, как это произошло с пандемией COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 [2]. Установлено, что микробиом здоровых легких состоит из двух основных групп микроорганизмов – *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Описано увеличение разнообразия бактериальных видов при хронических заболеваниях респираторного тракта, чаще со сдвигом сообщества от типа *Bacteroidetes* к типу *Proteobacteria*. В целом ряде исследований было показано, что для инфекционного процесса свойственно повышенное содержание *Fusobacterium spp.*, при этом развитие вторичной бактериальной инфекции было связано с увеличением бактериального разнообразия и содержания *Actinobacteria spp.*

Цель

Изучить микробное разнообразие респираторной микробиоты у пациентов с недифференцированными патологическими изменениями в легких; сравнить микробиом пациентов, исходя из их статуса по перенесенной COVID-19-инфекции.

Материал и методы исследования

В исследование были включены пациенты, которым была выполнена видеоторакоскопия с диагностической целью из-за выявленных изменений в легких, при этом общепринятая схема обследования не позволила установить диагноз. В предоперационном периоде пациентам проводилось обследование по общепринятой схеме, включавшей лабораторные исследования, бактериологическое исследование мокроты, рентгенографию, компьютерную томографию органов грудной клетки и др. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10 и MS Excel с использованием стандартных методов описательной статистики. Средние величины представлены в виде $M \pm \sigma$. Для относительных значений определялся 95% доверительный интервал (95% ДИ min – max) методом Клоппера – Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Было обследовано 36 пациентов, разделенных на 2 две группы в зависимости от факта наличия перенесенного заболевания COVID-19: группа 0 – не перенесшие COVID-19-инфекцию (COVID-19–, $n=18$) и 1 – имеющие в анамнезе COVID-19-инфекцию (COVID-19+, $n=18$). В когорте исследования мужчины составляли 69,4% ($n=25$), женщины – 30,6% ($n=11$). Средний возраст пациентов составил $49,57 \pm 14,41$ года. В группе 0 анамнестически отсутствовали предшествующие госпитализации за период с 2020 по 2022 гг., при этом 66,7% из них ранее за медицинской помощью не обращались.

Изучение микробного разнообразия легких проводили с помощью метода высокопроизводительного секвенирования, с помощью секвенатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16s рРНК, состав микробиома оценивали на всех таксономических уровнях. Расчет статистических показателей осуществлялся с помощью среды программирования для статистической обработки данных R. Сравнение не связанных групп осуществлялось при помощи критерия Краскелла – Уоллиса с последующим апостериорным попарным сравнением в качестве метода контроля ожидаемой доли ложных отклонений. При анализе микробиомов для всех групп пациентов определялось общее количество родов микроорганизмов, оценивались медианные значения относительного количества определенного таксона в соответствующей группе на уровне рода как наиболее информативного показателя, используемого при оценке микробиомов.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучена плотность и микробное разнообразие легочной микробиоты в полученных образцах. Во всех образцах пациентов доминирующими таксонами на уровне типа являются *Proteobacteria* (97%; здесь и далее в скобках указаны медианы относительной представленности таксона); типы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* представлены в меньшем количестве (1,07% и 0,06%). Тип *Fusobacteria* (0,01%) представлен только в группе пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию ($p=0,014$, $\text{padj}=0,1$).

Наиболее распространенными на уровне класса выявлены: *Gammaproteobacteria* (56,22% в группе 0 и 58,43% в группе 1), *Betaproteobacteria* (27,96% и 27,45% соответственно), *Alphaproteobacteria* (12,41% и 11,77% соответственно). Классы *Bacilli*, *Bacteroidia*, *Chitinophagia*, *Clostridia* (менее 1%, но более 0,1%), *Flavobacteria*, *Actinomyceta*, *Deltaproteobacteria*, *Negativicutes* (более 0,005%, но менее 0,1%) представлены примерно в одинаковом количестве в обеих группах. Различия между группами пациентов имеются на уровнях *Phylum*, *Class*, *Order* (*Fusobacteria*, *Fusobacteriia*, *Fusobacteriales* ($p<0,05$, $\text{padj}<0,15$)).

В обеих группах наиболее широко представлены роды *Stenotrophomonas*, *Delftia*, *Achromobacter*, *Ralstonia*, *Liberibacter*, *Sphingomonas*. Однако значимые статистические различия не были выявлены. При сравнении таксономического состава образцов двух групп (бета-разнообразия) различий не выявлено.

Заключение

Таким образом, определены доминирующие компоненты респираторной микробиоты у пациентов с недифференцированными патологическими изменениями в легких. Значительное преобладание типа *Proteobacteria*, наличие *Fusobacteria* у пациентов, перенесших COVID-19, как и продолжение этого исследования, могут способствовать идентификации микробных биомаркеров, коррелирующих с риском развития пост-COVID-19 изменений в легких. Кроме того, выявление роли респираторного микробиома может стать новой терапевтической мишенью для профилактики или лечения COVID-19.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Moffatt, M. F.* The lung microbiome in health and disease / M. F. Moffatt, W. O. Cookson // *Clin Med (Lond)*. – 2017. – Т. 17, № 6. – С. 525–529.
2. *Merenstein, C.* Alterations in the respiratory tract microbiome in COVID-19: current observations and potential significance / C. Merenstein, F. D. Bushman, R. G. Collman // *Microbiome*. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 165.
3. Анализ микробиоты лёгких и респираторного тракта человека при заболеваниях легочной системы (обзор) / В. Ю. Буслаев [и др.] // *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология*. – 2022. – Т. 15, № 3. – С. 396–421.