



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А, www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 24.07.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология

и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Козлов Р.С., Голуб А.В.
Комплексная оценка роли нитрофуранов при инфекциях нижних отделов мочевых путей
Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Мержоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В., Кашаканова Н.М., Федорова А.Ю., Валиулина Д.С., Семёнова Н.С., Ухорская Ю.А.
- 11 Роль соотношения прокальцитонин/ферритин в дифференциальной диагностике поражения легких вирусной и бактериальной этиологии
Свищева М.В., Колесникова Е.А.
- 18 Клиническое значение бактерий рода *Weissella*: краткий обзор
Рябенко Ю.Н., Рябенко Э.Б.
- 23 Дифтерия и ее профилактика
Ортенберг Э.А., Вешкурцева И.М.
- 27 Интракраниальные абсцессы: некоторые клинико-фармакологические аспекты мультидисциплинарного подхода

Антимикробные препараты

- 33 Струкова Е.Н., Голикова М.В.
Фармакодинамика меропенема и комбинации меропенема с авибактамом при воздействии на *Klebsiella pneumoniae* в динамической системе *in vitro*
- 42 Цефиксим (современный пероральный цефалоспорин III поколения) и его место в клинической практике. Резолюция Совета экспертов

Антибиотикорезистентность

- 51 Резолюция X Всероссийской научно-практической конференции «Стратегия контроля антибиотикорезистентности в стационаре»
Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Гуляева Н.А., Свято О.П.
- 54 Модель экономических потерь при некорректной микробиологической диагностике антимикробной резистентности и нерациональном применении антимикробных препаратов
Венчакова В.В., Оганесян Э.Г., Гусева А.О., Ковыршин С.В., Русецкая Е.В., Марочкович О.А., Долго-Сабурова Ю.В., Богомолова Т.С., Чжан Ф.-М., Мэн Ц., Васильева Н.В., Тараскина А.Е.
- 73 Молекулярно-биологические особенности штаммов *Candida albicans* – возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза с различной чувствительностью к противогрибковым лекарственным средствам *in vitro*
Бочарова Ю.А., Кулешов К.В., Чеботарь И.В., Маянский Н.А.
- 88 Феномен изменения чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к азтреонаму при формировании колистинорезистентности *in vitro*

Опыт работы

- Халитова Ю.А., Жестков А.В., Мياкишева Ю.В.
- 94 Микробиологический статус пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника
Кайтуков А.О., Глушкова Е.В., Брико Н.И., Крыжановский В.Г., Салмина Т.А., Орлова О.Е., Каширина А.Ю.
- 101 Резистентность к антимикробным препаратам стрептококков различных видов в отделениях многопрофильного стационара
Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Лавренюк Н.А., Добротина И.С., Фалалеева Е.А.
- 111 Особенности микробиоты у пациентов с различными клиническими фенотипами ХОБЛ и хронического бронхита профессиональной этиологии

Особенности микробиоты у пациентов с различными клиническими фенотипами ХОБЛ и хронического бронхита профессиональной этиологии

Федотов В.Д.^{1,3}, Жестков А.В.², Лямин А.В.², Лавренюк Н.А.³, Добротина И.С.¹, Фалалеева Е.А.²

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

³ ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Контактный адрес:

Василий Дмитриевич Федотов
Эл. почта: basil11@yandex.ru

Ключевые слова: микробиота, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональная этиология, кремнезем, минеральная пыль.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить особенности микробного пейзажа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хроническим простым бронхитом профессиональной этиологии (ХОБЛ ПЭ и ХПБ ПЭ) от воздействия минеральной пыли с различными клиническими фенотипами.

Материалы и методы. В зависимости от частоты обострений и показателя спирометрии пациенты были разделены на 3 группы: клинический фенотип «В» (ХОБЛ ПЭ, GOLD II) – 10 человек; клинический фенотип «Е» (ХОБЛ ПЭ, GOLD III-IV) – 19 человек; ХПБ ПЭ – 11 человек. В соответствии с методическими указаниями осуществлялся забор слизи из лакун миндалин, далее биоматериал транспортировался в лабораторию в изотермических условиях с использованием транспортной среды Эймса. Посев осуществлялся на плотные питательные среды, которые инкубировались в аэробных и микроаэрофильных условиях. Идентификацию выросших культур проводили с использованием метода MALDI-ToF масс-спектрометрии. Антибиотикорезистентность выделенных микроорганизмов определяли диско-диффузионным методом в соответствии с актуальной версией рекомендаций МАКМАХ.

Результаты. Общими характеристиками микробиоты у пациентов ХОБЛ ПЭ обоих фенотипов были: преобладание представителей Firmicutes, равная бактериальная нагрузка ($p = 0,48$), отсутствие протективных комменсалов и типичных для больных ХОБЛ микроорганизмов (*Moraxella catarrhalis*). *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* встретились только у одного пациента фенотипа «Е». Фенотип ХОБЛ ПЭ «Е» качественно отличался от фенотипа «В» за счет преобладания представителей Pseudomonadota ($p = 0,0005$), условно-патогенных микроорганизмов над непатогенными (54% против 19%, $p = 0,0005$), меньшим количеством представителей Neisseriales, большим количеством устойчивых к антибиотикам микроорганизмов и большим количеством грибов рода *Candida*.

Выводы. Результаты исследования указывают на гетерогенность микробиоты у различных клинических фенотипов пациентов ХОБЛ ПЭ и ХПБ ПЭ. Общими чертами всех фенотипов стала тенденция к росту условно-патогенной микробиоты, наличие устойчивых к антибиотикам изолятов. Пациенты с частыми обострениями имели эндотип T2 воспаления, у них отмечалось более выраженное упрощение микробиоты, рост представителей условно-патогенной микробиоты, устойчивой к антибиотикам. Нарушения в микробиоте у пациентов с ХПБ ПЭ говорят о вовлечении микроорганизмов в процессы воспаления и ремоделирования дыхательных путей на раннем этапе заболевания, что требует дальнейших исследований. Полученные результаты необходимо учитывать при проведении эмпирической антибактериальной терапии обострений у этих больных, а также включении в реабилитационную программу пациентов ХОБЛ ПЭ и ХПБ ПЭ вакцинопрофилактики против пневмококка.

Original Article

Characteristics of the microbiota in patients with various clinical phenotypes of occupational COPD and chronic bronchitis

Fedotov V.D.¹, Zhestkov A.V.², Lyamin A.V.², Lavrenyuk N.A.³, Dobrotina I.S.¹, Falaleeva E.A.²

¹ Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Samara State Medical University, Samara, Russia

³ Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, Nizhny Novgorod, Russia

Contacts:

Vasilii D. Fedotov
E-mail: basil11@yandex.ru

Key words: microbiota, occupational chronic obstructive pulmonary disease, mineral dust.

Objective. To study the characteristics of microbial landscape in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic simple bronchitis of occupational etiology from mineral dust exposure (COPD OE) with different clinical phenotypes.

Materials and methods. Patients were divided into 3 groups. Group-1 – 10 patients with COPD OE, clinical phenotype “B” (GOLD II); Group-2 – 19 patients with COPD OE, clinical phenotype “E” (GOLD III-IV); Group-3 – 11 patients with chronic simple bronchitis (CSBPE). Clinical samples were inoculated

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

on solid nutrient media; the culture was incubated under aerobic and microaerophilic conditions. The identification of grown cultures was carried out using the MALDI-ToF mass spectrometry. Antimicrobial susceptibility was determined by disk diffusion method.

Results. The common characteristics of the microbiota in COPD patients with both phenotypes were: the predominance of the Firmicutes type, equal bacterial load ($p = 0.48$), the absence of protective commensals and microorganisms typical for COPD patients (*Moraxella catarrhalis*). *Streptococcus pneumoniae* and *Hemophilus influenzae* were found in only one patient (phenotype "E"). The COPD OE phenotype "E" was qualitatively different from the phenotype "B" due to the predominance of Pseudomonadota ($p = 0.0005$), potentially pathogenic microorganisms over non-pathogenic microorganisms (54% versus 19%, $p = 0.0005$), lesser quantity of Neisseriales, more antibiotic-resistant microorganisms and more *Candida* spp.

Conclusion. The study results may indicate significant heterogeneity of the microbiota in patients with occupational COPD due to exposure to mineral dust. The common features of all phenotypes were the tendency to growth of opportunistic microbiota, presence of antibiotic-resistant isolates. Patients with frequent exacerbations had T2 endotype of inflammation, they showed more pronounced simplification of microbiota, growth of opportunistic microbiota resistant to antibiotics. Disturbances in the microbiota in patients with CPB PE indicate the involvement of microorganisms in the processes of inflammation and remodeling of airways at an early stage of the disease, which requires further research. The obtained results should be taken into account when conducting empirical antibacterial therapy of exacerbations in these patients, as well as the inclusion of vaccine prophylaxis against pneumococcus in the rehabilitation program of COPD PE and CPB PE patients

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальным бременем: данная патология не только вышла на третье место по причине смерти в мире, но и наносит значительный экономический ущерб [1]. Ведущим фактором риска ХОБЛ считается табакокурение и наследственная предрасположенность, но в 20% случаев в развитии заболевания ведущая роль принадлежит промышленным поллютантам (пыль минерального или органического происхождения, токсичные газы) [2]. Патогенез заболевания подробно изучен: результатом воздействия повреждающего фактора является развитие хронического воспаления в дыхательных путях, в результате чего происходит ремоделирование мелких дыхательных путей, перибронхитический фиброз и развитие эмфиземы легких [3].

В случае ХОБЛ профессиональной этиологии (ХОБЛ ПЭ) от воздействия минеральной пыли отмечаются особенности патогенеза и клинического течения заболевания. Например, для ХОБЛ ПЭ от воздействия минеральной пыли характерны выраженные фиброзно-склеротические процессы в мелких бронхах, несмотря на редкие обострения [4].

Как известно, обострения играют важную роль в прогрессировании и развитии осложнений ХОБЛ [5]. К ведущим факторам развития обострений относятся инфекции и изменения в микробиоме (совокупности резидентной микробиоты) респираторного тракта [6].

Естественным источником легочной микробиоты являются верхние дыхательные пути [7], откуда микроорганизмы поступают в нижние дыхательные пути посредством микроаспирации во время сна [8].

У больных ХОБЛ тяжелого течения микробиом существенно упрощается, что сочетается с прогрессивным падением объема форсированного выдоха за первую

секунду (ОФВ₁), обострениями, развитием «микробной толерантности» [9]. Взаимодействие иммунной системы и микробиома дыхательных путей сказывается на прогрессировании ХОБЛ. В целом, у пациентов с ХОБЛ преобладают 4 группы микроорганизмов: Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria, Firmicutes. Представители родов *Streptococcus*, *Prevotella*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Neisseria* составляют до 60% микробиома [6]. Приводимые выше данные касаются ХОБЛ от воздействия табакокурения. При этом число научных публикаций по изучению микробиома при ХОБЛ ПЭ от воздействия минеральной пыли невелико [10, 11, 12].

С учетом важности для отечественного здравоохранения изучения влияния промышленных факторов (в особенности минеральной пыли) на здоровье работающих, высокой распространенности ХОБЛ в популяции, была сформулирована **цель** исследования – изучить особенности микробного пейзажа у пациентов с ХОБЛ ПЭ и хроническим простым бронхитом профессиональной этиологии (ХПБ ПЭ) с различными клиническими фенотипами от воздействия кремнеземсодержащей пыли.

Материалы и методы

В исследование было включено 40 пациентов с хронической бронхолегочной патологией профессиональной этиологии (клиническая характеристика больных представлена в Таблице 1). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие, исследование соответствовало общепринятым этическим нормам медицинских исследований – Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), а также российским нормативным актам (Приказ Минздрава

РФ от 1 апреля 2016 г. N 200н). Пациенты состояли под динамическим наблюдением клиники ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора с момента установления связи заболевания с профессией. Участники исследования имели большой стаж работы во вредных и опасных условиях труда (металлургическое производство) и находились в постконтактном периоде. В ходе трудовой деятельности они подвергались воздействию промышленной пыли с долей кремнезема не более 10%. Концентрация пыли в воздухе рабочей зоны превышала предельно допустимый уровень от двух раз и выше. Диагноз хронической бронхолегочной патологии был установлен на основании жалоб, анамнеза, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Для ХПБ ПЭ критериями диагноза были: клинические признаки хронического бронхита при соотношении постбронходилатационного ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) больше 0,7 (ОФВ₁/ФЖЕЛ > 0,7). Для постановки диагноза ХОБЛ ПЭ применялись критерии GOLD [13].

Профессиональный генез болезни был доказан в ходе расследования каждого случая заболевания в соответствии с нормативно-правовой базой, действовавшей на момент проведения расследования. Врач профпатолог изучал следующий пакет документов: копию трудовой книжки, подтверждающую факт работы во вредных условиях труда; санитарно-гигиеническую характеристику условий труда; данные периодических медицинских осмотров; выписку из амбулаторной карты из медицинской организации по месту жительства/работы, содержащую в себе хронологию и фактуру обращаемости по поводу бронхолегочной патологии за весь период работы. Каждый случай выносился на заседание врачебной комиссии клиники, итоговое решение врачебной комиссии оформлялось протоколом, устанавливалось динамическое наблюдение за пациентом в центре профпатологии.

Из исследования исключались пациенты с обострением ХОБЛ и бронхита, декомпенсированными хроническими заболеваниями, аутоиммунной патологией (болезнями соединительной ткани), инфекциями полости рта и ЛОР органов, иммунодефицитами.

Бронходилатационный тест выполнялся по стандартной методике [13, 28].

Для микробиологического анализа собирался секрет из обеих лакун миндалин пациента при помощи легкого надавливания шпателя на миндалину и сбора слизи из каждой миндалины при помощи стерильного зонда. Сбор биоматериала для микробиологического исследования проводился в соответствии с требованиями МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Материал транспортировался в лабораторию в изотермических условиях с использованием транспортной среды Эймса. Посев материала осуществлялся на плотные питательные среды: 5% кровяной агар с бараньей кровью, шоколадный агар, универсальную хромогенную

среду, среду Сабуро, селективную среду для выделения *Burkholderia cepacia* complex (HiMedia, Индия). Посевы инкубировались в аэробных и микроаэрофильных условиях (в CO₂ инкубаторе). Идентификацию всех выросших культур проводили с использованием метода MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Для пробоподготовки использовали методы прямого и расширенного нанесения. Антибиотикорезистентность выделенных микроорганизмов определяли диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2024)».

Пробы крови у больных отбирались утром по стандартной методике. Абсолютное число эозинофилов определяли по унифицированному методу морфологического исследования форменных элементов крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы.

В исследовании вычисляли медианное значение количества эозинофилов в крови пациента за 5 лет наблюдения, вне периода обострения по архивным данным.

У всех пациентов оценивался индекс массы тела (ИМТ) по Кетле.

Важную роль в прогнозировании болезни и подходов к терапии имеют клинические фенотипы ХОБЛ (особенности клинической картины и прогноза у конкретного пациента). Наибольший интерес представляют собой пациенты с частыми обострениями и ОФВ₁ < 50%, выделяемые в отдельный фенотип [14].

В соответствии с целью исследования, а также в зависимости от частоты обострений, выраженности симптомов и показателя ОФВ₁ пациенты были разделены на 3 группы:

- Группа №1 – пациенты ХОБЛ ПЭ, клинический фенотип «В» (GOLD II), 10 человек;
- Группа №2 – ХОБЛ ПЭ, клинический фенотип «Е» (GOLD III-IV), 19 человек;
- Группа №3 – ХПБ ПЭ, 11 человек.

Результаты исследования были внесены в электронную базу данных OpenOffice.org и статистически обработаны при помощи пакета «AnalystSoft Inc., StatPlus, версия 6». В случае распределения признаков, отличающегося от нормального, применяли методы непараметрической статистики. При сравнении трех групп применяли критерий Краскела-Уоллиса. Ввиду небольшого объема выборки для анализа таблиц сопряженности применялся точный тест Фишера. Уровень статистической значимости принимали при $p \leq 0,05$.

Результаты

В Таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов.

Как видно из представленных данных, пациенты были идентичны по возрасту, полу, ИМТ, факту курения, стажу работы во вредных условиях труда и полному отсутствию вакцинации против пневмококка. Отличия заключались в документированной длительности заболевания, вели-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (метод Краскелла-Уоллиса, Me [Lq; Uq])

Показатели	Группа 1, ХОБЛ ПЭ, группа В (GOLD II, n = 10)	Группа 2, ХОБЛ ПЭ, группа Е (GOLD III-IV, n = 19)	Группа 3, ХПБ ПЭ (n = 11)	Р
Пол (n): • мужчины • женщины	8 2	14 5	6 5	0,16
Возраст (годы)	61 [60; 63]	66 [62; 70]	62 [56; 67]	0,075
Индекс массы тела (кг/м ²)	27 [26; 29]	30 [26; 33]	31 [28; 32]	0,14
Стаж работы во вредных условиях (годы)	32 [29; 35,5]	28 [23; 33]	31 [28; 35]	0,33
Документированная длительность заболевания (годы)	9 [5,7; 10]	19 [13,25; 24]	8 [5,5; 16]	0,0004
Факт курения (n) (статус курения: курящие + бывшие курильщики)	2	2	0	0,26
Число обострений в год	< 1	≥ 1	< 1	-
Шкала mMRC, баллы	≥ 2	≥ 2	≤ 1	-
Шкала CAT	≥ 10	≥ 10	< 10	-
ОФВ ₁ , %должн.	53 [51; 63]	40,5 [35,7; 48]	77 [62; 80]	0,002
Эозинофилы (число клеток в мкл)	105 [64; 210]	249 [136; 322]	112 [102,5; 117]	0,0029
Проводимая терапия	ДДАХ + ДДБА	ДДАХ + ДДБА + иГКС	Нет	-
Количество вакцинированных против пневмококка	0	0	0	-

ХОБЛ ПЭ – хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии; шкала mMRC – шкала для оценки выраженности одышки; шкала CAT – шкала для оценки влияния ХОБЛ на качество жизни; ОФВ₁, %должн. – объем форсированного выдоха за 1 сек; ДДАХ – длительно действующий антихолинэргик; ДДБА – длительно действующий бета-2-агонист; р – статистическая значимость различий между группами 1, 2, 3.

чине ОФВ₁ (так, в группе ХОБЛ ПЭ «Е» он был наименьшим) и числу эозинофилов в мкл крови (в группе ХОБЛ ПЭ «Е» было наибольшее число эозинофилов). Кроме этого, группы ХОБЛ ПЭ «В» и «Е» отличалась по количеству обострений и объему проводимой терапии. В группе ХПБ ПЭ бронхолитическая терапия не назначалась.

В результате микробиологического исследования образцов от всех пациентов было получено 123 изолята микроорганизмов (Рисунок 1). В группе пациентов ХОБЛ ПЭ «В» всего было выделено 36 культур микроорганизмов (в среднем 3,6 культуры на одного пациента), из которых 29 являлись представителями нормальной микробиоты слизистых оболочек, а 7 (19%) культур были представлены условно-патогенными микроорганизмами. В этой группе было получено 2 изолята грибов рода *Candida*.

В группе ХОБЛ ПЭ «Е» было выделено 67 культур микроорганизмов (в среднем 3,5 культуры на пациента), из них 28 были представителями нормальной микробиоты слизистых оболочек, а 35 (54%) являлись условно-патогенными микроорганизмами. В этой группе было обнаружено 7 изолятов грибов рода *Candida* (Рисунок 1). При сравнении двух групп ХОБЛ ПЭ между собой по показателю среднего количества культур, выделенных у одного пациента (бактериальная нагрузка), тестом Фишера не было получено статистически значимого различия (р = 0,48). У пациентов с ХПБ ПЭ было выявлено 20 изолятов микроорганизмов (в среднем 2 куль-

туры на пациента), из которых 9 оказались представителями нормобиоты слизистых оболочек.

С целью выявления статистических закономерностей был проведен статистический анализ методом Краскелла-Уоллиса в группах. В результате нами обнаружено статистически значимое различие по качественному разнообразию представителей микробиома в обследованных группах пациентов (р = 0,0005).

При сравнении групп больных ХОБЛ ПЭ «В» и «Е» при помощи точного теста Фишера было обнаружено статистически значимое отличие по встречаемости частот представителей условно-патогенных микроорганизмов (р = 0,0005). У пациентов с ХОБЛ ПЭ «Е» в сравнении с группой ХОБЛ ПЭ «В» преобладали условно-патогенные микроорганизмы над нормобиотой слизистых оболочек (54% против 19%).

Для дальнейшего анализа полученных данных было применено таксономическое обобщение микроорганизмов. В целом, обнаруженные микроорганизмы распределились на 3 таксономических типа (Рисунок 2).

Преобладающим типом микроорганизмов во всех группах пациентов были Firmicutes. На втором месте по частоте встречаемости расположились Pseudomonadota. При этом в группе ХОБЛ ПЭ «Е» представителей этого типа было более, чем в 2 раза больше, чем в других группах. Представители Actinomycetota отсутствовали у пациентов с ХПБ ПЭ. Представителей типа Bacteroidetes не было обнаружено ни в одной из групп.

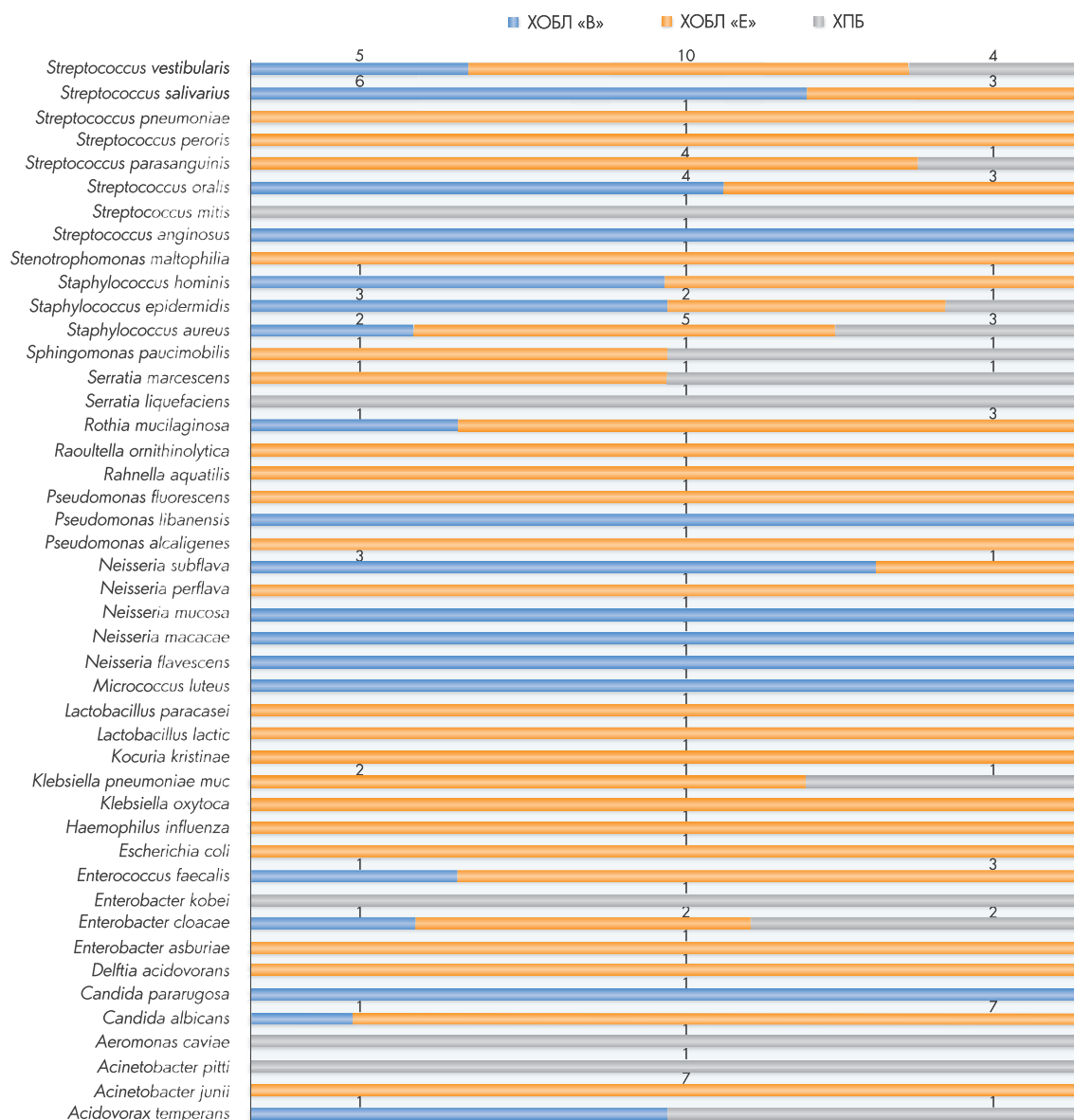


Рисунок 1. Распределение по видам микроорганизмов в группах

Следующим шагом было распределение микроорганизмов на порядки (Рисунок 3).

Как видно из Рисунка 3, в группах пациентов ХОБЛ ПЭ преобладающим порядком были представители Lactobacillales. В группе ХОБЛ ПЭ «В» второе место занимали Neisseriales, третье место разделили Micrococcales и Enterobacterales (в сумме 82% микробиоты), а Pseudomonadales находились на последнем месте. В группе ХОБЛ ПЭ «Е» вторую строчку занимали микроорганизмы порядка Enterobacterales, далее следовали Bacillales и Pseudomonadales (в сумме 83% микробиоты). В группе ХПБ ПЭ чаще всего встречались Lactobacillales и Enterobacterales, на втором месте – Bacillales.

Целью дальнейшего анализа было распределение микроорганизмов по родам (Рисунок 4).

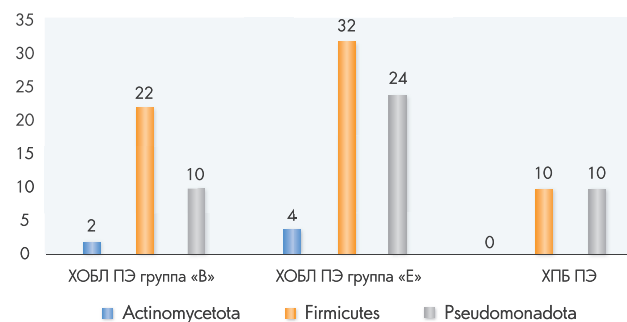


Рисунок 2. Выявленные типы микроорганизмов в группах

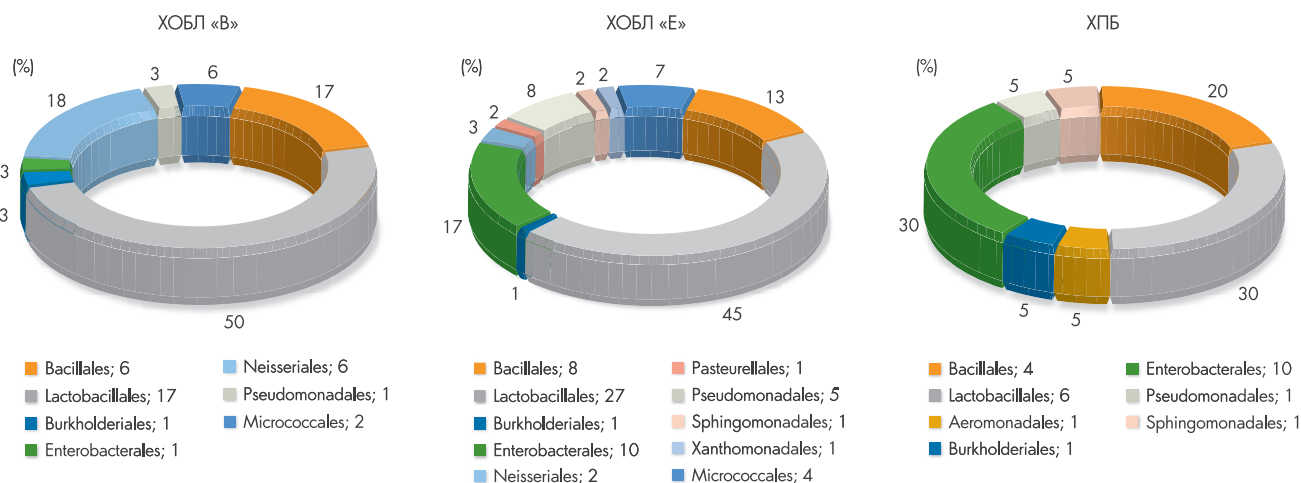


Рисунок 3. Распределение микроорганизмов на порядки (ХОБЛ «В», ХОБЛ «Е», ХПБ), число и % изолятов

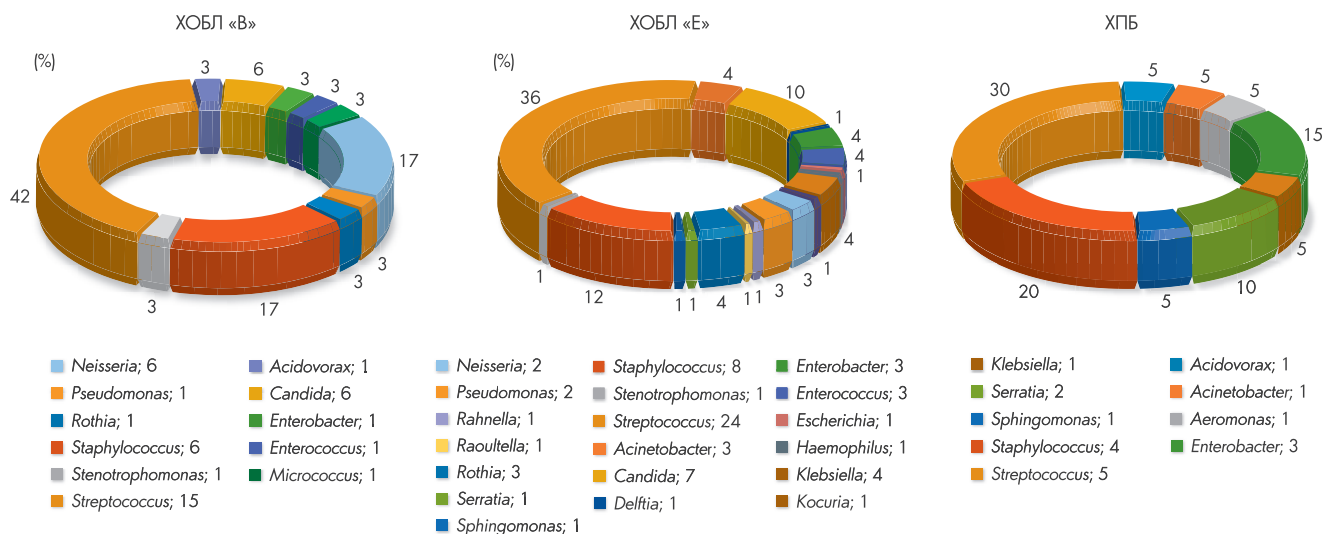


Рисунок 4. Распределение микроорганизмов на рода (ХОБЛ «В», ХОБЛ «Е», ХПБ), число и % изолятов

Во всех группах не было обнаружено типичных для больных ХОБЛ, по данным литературы, представителей родов *Prevotella*, *Moraxella* и *Fusobacterium*.

Как видно из Рисунка 4, среди пациентов ХОБЛ ПЭ «Е» встречались представители родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Haemophilus* (65% микробиома) и грибы рода *Candida*. В группе пациентов ХОБЛ ПЭ «В» наиболее часто встречались рода *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Neisseria* (76% микробиома); в группе ХПБ ПЭ – *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Enterobacter* (65% микробиома).

Следующим этапом исследования являлось определение чувствительности к антибиотикам выявленных условно-патогенных микроорганизмов.

В группе ХОБЛ ПЭ «Е» был выявлен один изолят *H. influenzae* и один изолят *S. pneumoniae*, оба чувствительные ко всем тестируемым антибиотикам.

Наиболее многочисленная группа условно-патогенных микроорганизмов была представлена порядком *Enterobacterales* (всего 11 изолятов: *E. asburiae*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* – по 2 изолята, *R. aquatilis*, *R. ornithinolytica*, *S. marcescens*, *P. alcaligenes*) – все чувствительны к цефалоспорином III и карбапенемам, и порядком *Lactobacillales* (*E. faecalis* – 3 изолята).

В группе пациентов ХОБЛ ПЭ «Е» были получены 5 изолятов *S. aureus*, один из них метициллинорезистентный.

В группе пациентов ХОБЛ ПЭ «Е» было выделено 2 изолята *S. maltophilia*.

В группе больных ХОБЛ ПЭ «В» выделенные патогенные микроорганизмы были представлены *E. cloacae* и *E. faecalis*, двумя изолятами золотистого стафилококка и одним – *S. anginosus*. Выявленный *E. faecalis* был устойчив к ампициллину и ципрофлоксацину. *E. cloacae* был устойчив к ампициллину и амоксициллину-клавуланату.

В группе пациентов ХПБ ПЭ выявлены 6 изолятов энтеробактерий (*E. cloacae* – 2 изолята, *E. kobei* – 1 изолят, *K. pneumoniae* – 2 изолята, *S. marcescens* – 1 изолят) устойчивых к амоксициллину-клавуланату. Также было выявлено 3 изолята *S. aureus*.

Обсуждение

Во-первых, необходимо отметить тот факт, что в ходе нашей работы мы имели дело с микроорганизмами, полученными из верхних дыхательных путей. Во-вторых, ограничением нашего исследования был небольшой объем выборки. В-третьих, на основании результатов нашего исследования мы можем строить лишь предположения о составе микробиоты нижних дыхательных путей. Однако несмотря на это, мы можем говорить о микробиоте респираторного тракта в целом, поскольку в литературе подобный метод оценки микробиоты поддерживается многими авторами [8, 15, 16].

Итак, в нашем исследовании было выявлено преобладание представителей типа (отдела) Firmicutes среди фенотипов «В» и «Е» ХОБЛ ПЭ. Это неудивительно, поскольку, по мнению многих исследователей, процессы ремоделирования и прогрессирования ХОБЛ ассоциированы с ростом в бронхиолах пациентов концентрации представителей типа Firmicutes (род *Streptococcus* и др.) [17]. Напомним, что в группе ХОБЛ ПЭ «Е» был статистически значимо снижен показатель ОФВ₁, соответствовавший тяжелой ХОБЛ.

Также важно отметить, что в группе пациентов ХОБЛ ПЭ «Е» на втором месте находились представители отдела (типа) Pseudomonadota. На животных моделях эмфиземы также было обнаружено снижение видового разнообразия микроорганизмов, при этом возрастала доля родов *Pseudomonas* и *Lactobacillus* и уменьшалась численность *Prevotella* spp. [18]. В группе пациентов ХОБЛ ПЭ «В» было больше представителей нормобиоты слизистых оболочек в сравнении с группой «Е». Кроме того, у пациентов клинического фенотипа «В» в сравнении с фенотипом «Е» было больше представителей рода *Neisseria*, что также подтверждается данными литературы, где были показаны сходные результаты у пациентов со стабильной ХОБЛ с ОФВ₁ > 50% и меньшим числом обострений [19, 20]. Также в группе «В», в отличие от ХОБЛ фенотипа «Е», было в 2 раза меньше представителей Pseudomonadales, что соответствует литературным данным [21].

Значимым представляется отсутствие в полученных нами образцах *Prevotella* spp. Данный представитель, по мнению исследователей, обладает способностью участвовать в down-регуляции воспалительного процесса, индуцированного другими микроорганизмами, и обладает протективным влиянием, защищаящим от окислительного и воспалительного стресса [22].

Пациенты ХОБЛ ПЭ «Е» получали в составе терапии ингаляционный кортикостероид, что, безусловно, сказывалось на состоянии микробиоты дыхательных путей. Общеизвестно, что микробиом респираторного

тракта меняется в зависимости от степени тяжести ХОБЛ, применения кортикостероидов и антибиотиков [23]. Видимо, этим можно объяснить, что именно в этой группе было обнаружено больше грибов рода *Candida* (что соотносится с нашими прошлыми исследованиями) [10, 11].

У пациентов клинического фенотипа «Е» также встречалось большое количество резистентных к амоксициллину-клавуланату представителей Enterobacterales, что делает непригодными его для эмпирической терапии обострений этих пациентов. У этого же фенотипа обнаружен метициллинорезистентный *S. aureus*. Аналогичная картина была у пациентов фенотипа «В», у которых также были выявлены устойчивые к амоксициллину-клавуланату изоляты энтеробактерий.

Теперь необходимо обсудить возможные патогенетические связи полученных микробиологических данных с биомаркерами при ХОБЛ ПЭ.

Воздействие повреждающего фактора меняет функциональное состояние респираторного эпителия, что создает благоприятные условия для размножения разнообразных микроорганизмов (Proteobacteria, Actinobacteria и Firmicutes продуцируют пальмитат, гомоцистеин, бутират, ураты и другие вещества, обладающие патологическим влиянием на слизистую оболочку дыхательных путей) [24]. Ответом является нейтрофильное и/или эозинофильное воспаление, что вызывает повреждение стенок бронхов и даже альвеол. [25]. Кроме того, нейтрофильное воспаление ассоциируется со снижением микробного разнообразия и увеличением количества представителей Proteobacteria, эозинофильное – с ростом количества Firmicutes [24]. Во всех группах пациентов число эозинофилов стабильно было более 100 клеток/мкл. У пациентов ХОБЛ ПЭ «Е» (с частыми обострениями) отмечалось статистически значимо большее число эозинофилов (хотя оно и было менее 300 клеток/мкл), чем в группе ХОБЛ ПЭ «В» и ХПБ ПЭ. В целом, это отражает значимую роль эозинофилов при воспалении у больных ХОБЛ, особенно это заметно у пациентов с частыми обострениями. В группе «Е» преобладающим таксоном были Firmicutes, что ассоциировано с эозинофильным воспалением [24]. В других группах, особенно в группе ХПБ ПЭ, число эозинофилов было наименьшим, в этой же группе преобладания Firmicutes отмечено не было (возможно влияние малой выборки). В группе ХОБЛ ПЭ «В», хотя эозинофилов и было более 100 клеток/мкл, но само по себе число эозинофилов вне контекста числа обострений имеет малое клиническое значение [28]. С другой стороны, в этой группе было принципиально больше представителей Neisseriales и меньше Enterobacterales, что, возможно, ассоциировано с разницей в числе эозинофилов.

С другой стороны, мы считаем важным аспектом свойства минеральной пыли, а именно выраженное фиброгенное воздействие на мелкие бронхи. Что касается перибронхитического фиброза, то недавние работы показали интересные взаимоотношения между микроорганизмами и соединительной тканью. Например, контакт с

коллагеном VI типа приводит к гибели *Moraxella catarrhalis* [26] и *H. influenzae* [27]. В нашей работе ни у одного из 40 пациентов не было обнаружено *M. catarrhalis* и только у одного была выявлена *H. influenzae*.

Как мы писали ранее, у больных ХОБЛ ПЭ, индуцированного минеральной пылью, концентрация гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови выше в 4–6 раз, чем у здоровых лиц; кроме того ГК обратно коррелировала с ОФВ₁ и прямо коррелировала с частотой обострений [28]. Как известно, низкомолекулярные фрагменты ГК обладают провоспалительными свойствами, а сама ГК может являться биомаркером фиброзирующих процессов. В одном из прошлых исследований нами было показано, что у больных ХОБЛ с частыми обострениями были обнаружены повышенные концентрации IgA в сыворотке крови и положительная корреляционная связь между ГК и IgA [28]. Хотя в научной литературе имеются противоречивые данные относительно содержания IgA у больных с ХОБЛ, существует предположение о различиях функционирования адаптивного иммунитета в зависимости от численности эозинофилов и особенностей микроорганизмов, колонизирующих дыхательные пути [29]. Это позволяет нам аргументированно говорить о значимости полученных нами результатов, отражающих как активное вовлечение микробиоты дыхательных путей в процессы патогенеза ХОБЛ ПЭ от воздействия минеральной пыли, так и об особенностях структуры микробиома данных групп пациентов.

Также необходимо отметить, что наши данные были получены на популяции пациентов, которым не проводилась вакцинация против пневмококковой инфекции, которая может оказывать значительное влияние на структуру микробиоты, обострения и прогноз заболевания [13].

Таким образом, общими характеристиками микробиома у пациентов ХОБЛ ПЭ обоих фенотипов были: преобладание представителей типа Firmicutes, одинаковая бактериальная нагрузка, отсутствие протективных комменсалов и малочисленность типичных для больных ХОБЛ микроорганизмов (*H. influenzae*). Между тем, фенотип ХОБЛ ПЭ «Е» качественно отличался от фенотипа

«В» за счет преобладания условно-патогенных микроорганизмов (отдел Pseudomonadota), меньшего количества представителей порядка Neisseriales и большего количества представителей порядка Enterobacterales, большего количества устойчивых к антибиотикам изолятов, большего количества грибов рода *Candida*. Пациенты с ХПБ ПЭ также характеризовались глубокими нарушениями в структуре микробиоты, что может говорить о том, что нарушения со стороны микробиоты дыхательных путей начинаются раньше, чем происходит значимое падение ОФВ₁.

Заключение

Результаты исследования указывают на гетерогенность микробиоты у различных клинических фенотипов пациентов ХОБЛ ПЭ от воздействия минеральной пыли. Общими чертами всех фенотипов стали тенденция к росту условно-патогенной микробиоты, наличие устойчивых к антибиотикам изолятов, а также отсутствие вакцинации против пневмококка в реальной практике даже у пациентов высокого риска. На этом фоне значительно выделялись пациенты с частыми обострениями, имевшие эндотип Т2 воспаления, у которых отмечалось более выраженное упрощение микробиоты, рост представителей условно-патогенной микробиоты устойчивой к антибиотикам.

Особенности видового состава микробиоты, а также наличие устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов говорит о важности соблюдения правил эмпирической антибактериальной терапии обострений у больных ХОБЛ. Кроме того, выявление у одного пациента пневмококка подтверждает важность вакцинопрофилактики против пневмококка у больных ХОБЛ ПЭ и ХПБ ПЭ.

Нарушения в микробиоте у пациентов с ХПБ ПЭ говорят об активном вовлечении микроорганизмов в процессы воспаления и ремоделирования дыхательных путей уже на раннем этапе заболевания, что требует дальнейших исследований.

Литература

1. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Smirnova M.I., Antsiferova A.A., Lukyanov M.M., et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. Pul'monologiya. 2022;32(4):507-516. Russian. (Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., Смирнова М.И., Анциферова А.А., Лукьянов М.М. и соавт. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. Пульмонология. 2022;32(4):507-516.) DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516
2. Shpagina L.A., Poteriaeva E.L., Kotova O.S., Shpagin I.S., Smirnova E.I. Topical problems of pulmonology in contemporary occupational medicine. Russian journal of occupational health and industrial ecology. 2015;(9):11-14. Russian. (Шпагина Л.А., Потеряева Е.Л., Котова О.С., Шпагин И.С., Смирнова Е.И. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике. Медицина труда и промышленная экология. 2015;9:11-14.)
3. Bewley M.A., Preston J.A., Mohasin M., Marriott H.M., Budd R.C., Swales J., et al. Impaired mitochondrial

- microbicidal responses in chronic obstructive pulmonary disease macrophages. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(7):845-855. DOI: 10.1164/rccm.201608-1714oc
4. Zenkova M.A., Saprykin A.I., Logashenko E.B., Shpagin I.S., Kotova O.S., Tsygankova A.R., et al. Chronic obstructive pulmonary disease due to aerosols containing nanoparticles: inflammation and phenotype features. *Russian journal of occupational health and industrial ecology*. 2021;61(8):488-496. Russian. (Зенкова М.А., Сапрыкин А.И., Логашенко Е.Б., Шпагин И.С., Котова О.С., Цыганкова А.Р. и соавт. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в условиях воздействия промышленных аэрозолей, содержащих наночастицы: особенности воспаления и фенотип. Медицина труда и промышленная экология. 2021;61(8):488-496.) DOI: 10.31089/1026-9428-2021-61-8-488-496.
 5. Vizel A.A., Salakhova I.N., Vafina A.R., Vizel I.Yu., Ilin-skiy V.I., Kudryavtseva E.Z., et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease treated in pulmonology departments in the Kazan city. *Consilium Medicum. Respiratory Organs Diseases*. 2017;1:21-24. Russian. (Визель А.А., Салахова И.Н., Вафина А.Р., Визель И.Ю., Ильинский В.И., Кудрявцева Э.З. и соавт. Клиническая характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких, находившихся в пульмонологических отделениях города Казани. Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. 2017;1:21-24.) DOI: 10.26442/2075-1753_19.11.1.21-24
 6. Fedotov V.D., Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Zaslavskaya M.I., Dobrotina I.S., Tulichev A.A. Microbiota in the pathogenesis of COPD and its impact on the course of the disease. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2022;24(3):202-212. Russian. (Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(3):202-212.) DOI 10.36488/смас.2022.3.202-212
 7. Ramakrishnan V.R., Ferril G.R., Suh J.D., Woodson T., Green T.J., Kingdom T.T. Upper and lower airways associations in patients with chronic rhinosinusitis and bronchiectasis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(11):921-927. DOI: 10.1002/alr.21204
 8. Pragman A.A., Lyu T., Baller J.A., Gould T.J., Kelly R.F., Reilly C.S., et al. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome*. 2018;6(1):7-19. DOI: 10.1186/s40168-017-0381-4
 9. Fan V.S., Gharib S.A., Martin T.R., Wurfel M.M. COPD disease severity and innate immune response to pathogen-associated molecular patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:467-477. DOI: 10.2147/COPD.S94410
 10. Mokeeva N.V., Fedotov V.D., Makarov I.A. State evaluation of microbiocenosis of sputum of patients with professional chronic obstructive pulmonary disease. *Public health and life environment*. 2014;11(260):37-38. Russian. (Мокеева Н.В., Федотов В.Д., Макаров И.А. Оценка состояния микробиоценоза мокроты больных с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких. Здоровье населения и среда обитания. 2014;11(260):37-38.)
 11. Fedotov V.D., Mokeeva N.V., Makarov I.A., Dobrotina I.S. Peculiarities of sputum microbiocenosis among patients with COPD in dependence to a concurrent pathology. *Public health and life environment*. 2016;3(276):17-19. Russian. (Федотов В.Д., Мокеева Н.В., Макаров И.А., Добротина И.С. Особенности микробиоценоза мокроты у пациентов с хронической профессиональной легочной патологией в зависимости от сопутствующих заболеваний. Здоровье населения и среда обитания. 2016;3(276):17-19.)
 12. Druzhinin V.G., Baranova E.D., Demenkov P.S., Mat-skova L.V., Paradnikova S.A., Volobaev V.P., et al. Chronic dust bronchitis: composition of the sputum bacterial microbiome and its association with chromosome damage in blood lymphocytes. *Ecological genetics*. 2022;20(4):325-337. Russian. (Дружинин В.Г., Баранова Е.Д., Деменков П.С., Мацкова Л.В., Парадникова С.А., Волобаев В.П. и соавт. Хронический пылевой бронхит: состав бактериального микробиома мокроты и его связь с повреждениями хромосом в лимфоцитах крови. Экологическая генетика. 2022;20(4):325-337.) DOI 10.17816/ecogen108807
 13. GOLD. Global strategy for prevention, diagnostic and management of COPD: 2023 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf. Accessed June 2023.
 14. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I., Sanjuán-López P., Cano-Jiménez E., Castro-Añón O., et al. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1433-1439. DOI: 10.2147/COPD.S159834
 15. Zhang R., Chen L., Cao L., Li K.J., Huang Y., Luan X.Q., et al. Effects of smoking on the lower respiratory tract microbiome in mice. *Respir Res*. 2018;19(1):253-268. DOI: 10.1186/s12931-018-0959-9
 16. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., Mc.Closkey L., Beck J.M. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:821-830. DOI: 10.1513/annalsats.201501-029oc
 17. Huang Y.J., Sethi S., Murphy T., Nariya S., Boushey H.A., Lynch S.V. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2014;52(8):2813-2823. DOI: 10.1128/jcm.00035-14
 18. Yadava K., Pattaroni C., Sichelstiel A.K., Trompette A., Gollwitzer E.S., Salami O., et al. Microbiota promotes chronic pulmonary inflammation by enhancing IL-17A and autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):975-987. DOI: 10.1164/rccm.201504-0779oc
 19. Diao W., Shen N., Du Y., Erb-Downward J.R., Sun X., Guo C., et al. Symptom-related sputum microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2289-2299. DOI: 10.2147/COPD.S167618

20. Yang C.Y., Li S.W., Chin C.Y., Hsu C.W., Lee C.C., Yeh Y.M., et al. Association of exacerbation phenotype with the sputum microbiome in chronic obstructive pulmonary disease patients during the clinically stable state. *J Transl Med.* 2021;19(1):121. DOI: 10.1186/s12967-021-02788-4
21. Olszak T., An D., Zeissig S., Vera M.P., Richter J., Franke A., et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science.* 2012;336(6080):489-493. DOI: 10.1126/science.1219328
22. Larsen J.M., Steen-Jensen D.B., Laursen J.M., Søndergaard J.N., Musavian H.S., Butt T.M., et al. Divergent pro-inflammatory profile of human dendritic cells in response to commensal and pathogenic bacteria associated with the airway microbiota. *PLoS One.* 2012;7(2):319-376. DOI: 10.1371/journal.pone.0031976
23. Dy R., Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(3):196-202. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000268
24. Wang Z., Yang Y., Yan Z., Liu H., Chen B., Liang Z., et al. Multi-omic meta-analysis identifies functional signatures of airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *ISME.* 2020;14(11):2748-2765. DOI: 10.1038/s41396-020-0727-y
25. McGrath J.C., Stampfli M.R. The immune system as a victim and aggressor in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl. 17):2011-2017. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.63
26. Abdillahi S.M., Bober M., Nordin S., Hallgren O., Baumgarten M., Erjefält J., et al. Collagen VI is upregulated in COPD and serves both as an adhesive target and a bactericidal barrier for *Moraxella catarrhalis*. *J Innate Immun.* 2015;7(5):506-517. DOI: 10.1159/000381213
27. Abdillahi S.M., Tati R., Nordin S.L., Baumgarten M., Hallgren O., Bjermer L., et al. The pulmonary extracellular matrix is a bactericidal barrier against *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): implications for an *in vivo* innate host defense function of collagen VI. *Front Immunol.* 2018;9:1988. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01988
28. Fedotov V.D., Lavrenyuk N.A., Dobrotina I.S., Tulichev A.A., Solovianova E.N., Tulicheva N.A., et al. Clinical and laboratory phenotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease. The bulletin of contemporary clinical medicine. 2023;16(1):69-79. (Федотов В.Д., Лавренюк Н.А., Добротина И.С., Туличев А.А., Соловьянова Е.Н., Туличева Н.А. и соавт. Клинико-лабораторные особенности фенотипов больных хронической обструктивной болезнью лёгких профессиональной этиологии. Вестник современной клинической медицины. 2023;16(1):69-79.) DOI 10.20969/VSKM.2023.16(1).69-79
29. Southworth T., Higham A., Kolsum U., Li J., Scott T., Dungwa J., et al. The relationship between airway immunoglobulin activity and eosinophils in COPD. *J Cell Mol Med.* 2021;25(4):2203-2212. DOI: 10.1111/jcmm.16206