

Ось кишечник–легкие

В.С.Беляев , В.М.Червинец, Ю.В.Червинец

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации: 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, 4

Резюме

Микробиота кишечника — одна из наиболее многочисленных среди различных биотопов организма. Ее метаболическая активность, а также антигенный состав во многом определяют метаболизм и иммунологический статус макроорганизма, которые, в свою очередь, влияют на активность местного иммунитета тканей легких, предотвращая развитие не только инфекционного процесса экзогенного характера, но и оппортунистических инфекций, а также заболеваний неинфекционной природы. **Целью** исследования явилось выявление механизмов взаимодействия микробиоты кишечника с компонентами иммунной системы и микрофлорой легких, а также влияния микроорганизмов кишечника на развитие патологии легких. Представлены данные о влиянии дисбиотических изменений в кишечнике на развитие бронхиальной астмы, муковисцидоза, острого респираторного дистресс-синдрома, хронической обструктивной болезни легких, респираторных вирусных инфекций. Рассмотрена роль микробиоты кишечника в формировании иммунологической резистентности к инфицированию *Mycobacterium tuberculosis* и поддержании антионкогенных процессов в тканях легких. **Заключение.** Микробиота кишечника вносит большой вклад в развитие респираторной патологии через иммунологические и метаболические механизмы. Подробное изучение данных механизмов позволит расширить представление о патогенезе заболеваний легких и найти точки приложения для фармакотерапии данной категории патологий.

Ключевые слова: заболевания легких, кишечник, микробиота, иммунитет.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

© Беляев В.С. и соавт., 2023

Для цитирования: Беляев В.С., Червинец В.М., Червинец Ю.В. Ось кишечник–легкие. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 663–669. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3053

Gut–lung axis

Vsevolod S. Belyaev , Vyacheslav M. Chervinets, Yulia V. Chervinets

Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Sovetskaya 4, Tver, 170100, Russia

Abstract

The intestinal microbiota is one of the most abundant of the human body biotopes. Its metabolic activity, as well as the antigenic composition, largely determine the metabolism and immunological status of the macroorganism, which, in turn, affect the local immunity of lung tissues. The pulmonary local immunity prevents the development of exogenous infections, opportunistic infections, and non-infectious diseases. **The aim** of the study was to identify the mechanisms of interaction of the intestinal microbiota with the components of the immune system and the pulmonary microflora, as well as the influence of intestinal microorganisms on the development of lung pathology. In this regard, the review presents data on how dysbiotic changes in the intestine affect the course of bronchial asthma, cystic fibrosis, acute respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, and respiratory viral infections. The role of the intestinal microbiota in the formation of immunological resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection and maintenance of anti-oncogenic processes in lung tissues is considered. **Conclusion.** The gut microbiota contributes greatly to the development of respiratory conditions through immunological and metabolic mechanisms. A detailed study of these mechanisms will help understand the pathogenesis of lung diseases and identify points of application of pharmacological therapy.

Key words: lung diseases, intestines, microbiota, immunity.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The study was not sponsored.

© Belyaev V.S. et al., 2023

For citation: Belyaev V.S., Chervinets V.M., Chervinets Yu.V. Gut–lung axis. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 663–669 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3053

Одним из новых направлений научных исследований является взаимосвязь микробиот желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и легких, в частности, оси кишечник–легкие (*Gut–lung axis*). Доказано, что взаимодействия внутри этой оси осуществляются посредством регуляции иммунного гомеостаза в кишечнике и легких, а дисбиотические изменения в них нарушают работу иммунной системы и приводят к возникновению заболеваний легких. Отмечено, что иммунные реакции, регулируемые микробиотой, имеют как местное, так и системное влияние. Все это позволяет предполагать, что манипуляции с ми-

кробиотой помогут найти новые эффективные пути лечения заболеваний легких [1, 2].

ЖКТ представляет собой самый богатый в микробиологическом плане биотоп организма. Он содержит от 100 тыс. до 100 млн микроорганизмов, суммарно включает > 600 родов [2, 3]. По данным *R.Bingula et al.*, чаще всего в кишечнике встречаются представители типов *Firmicutes* (79,4 %), *Bacteroidetes* (16,9 %), *Actinobacteria* (2,5 %), *Proteobacteria* (1 %) [4].

В микробиоте дыхательных путей здоровых легких доминируют типы *Proteobacteria* (44 %), *Firmicutes* (16 %), *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*

(13 %) [4]. В частности, в нижних дыхательных путях наиболее распространены микроорганизмы родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Haemophilus* и *Fusobacterium* [5, 6].

Количественный и качественный состав микробиоты легких определяют 3 фактора:

- миграция микробиоты в дыхательные пути из других биотопов;
- удаление микробов из дыхательных путей;
- скорость размножения микроорганизмов.

Основным источником миграции микроорганизмов считается ротовая полость, а способом миграции — аспирация [7].

Как у нормальной, так и у условно патогенной микробиоты есть специальные молекулярные структуры — паттерны (*microbe-associated molecular pattern* — MAMP, *pathogen-associated molecular pattern* — PAMP). Они представляют собой компоненты микробной клетки (капсула, пили, фимбрии) и выделяемые ею факторы патогенности (ферменты, липополисахариды (ЛПС), токсины). Эти структуры распознаются рецепторами распознавания образов (*pattern recognition receptor* — PRR): Toll-подобными рецепторами (*Toll-like receptor* — TLR) и рецепторами связывания нуклеотидов (*nucleotide-binding oligomerization domain-like (NOD-like) receptor* — NLR), что побуждает эпителиальные клетки к синтезу антимикробных пептидов (альфа-, бета-дефензины) и sIgA [8]. К факторам местного гомеостаза можно отнести также плотность соединения между эпителиальными клетками и слизь, состоящую из муцинов MUC5AC, MUC5B.

Благодаря микробиоте запускается каскад иммунологических реакций, стимулирующих дифференциацию иммунных клеток. Микробиота постоянно синтезирует различные метаболиты, например короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — ацетат, пропионат, бутират, которые при переносе в мезентериальные лимфатические узлы увеличивают выработку ими интерлейкина (IL)-6. В иммунном гомеостазе принимают участие и Т-хелперы, Treg или регуляторные Т-клетки и дендритные клетки, которые стимулируют переход В-клеток в плазматические с последующим синтезом IgA [4, 5].

N. Gupta et al. отмечена важная роль в иммунном гомеостазе таких компонентов, как натуральные киллерные (*natural killer* — NK) клетки, синтезирующие цитокины, — интерферон (IFN)- γ , фактор некроза опухоли- α (TNF- α), лизирующие альвеолярные макрофаги; натуральные киллерные Т-клетки (*natural killer T-cells* — NKT), также продуцирующие IFN- γ , TNF- α , интерлейкины (IL)-17, IL-2 и IL-21; связанные со слизистой оболочкой инвариантные Т-клетки (*mucosal associated invariant T-cells* — MAIT); хемокины CCR2⁺, CD11b⁺, привлекаемые в альвеолы *Staphylococcus aureus* из кровотока [6, 9].

Взаимодействия внутри системы «ось кишечник—легкие» при вирусных инфекциях

Тяжелая инфекция, такая как SARS-CoV-2, вызывает усиленный выброс в системный кровоток лимфоци-

тов, лейкоцитов, цитокинов и хемокинов («цитокиновый шторм»). Следующие за этим гипериммунные реакции провоцируют развитие синдрома полиорганной недостаточности. В частности, в энтероциты кишечника SARS-CoV-2 проникает при помощи S-белка через ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ2), который опосредует различные положительные реакции, например, синтез антимикробных пептидов, метаболизм аминокислот. Связывание АПФ2 нарушает гомеостаз в кишечнике и приводит к развитию катарального и геморрагического гастроэнтероколита. Сопровождающие его дисбиотические изменения вызывают увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника и выход микробных клеток и их токсинов в кровь, отчего возникает сепсис, ухудшающий состояние пациентов с COVID-19 [10–13].

Показано, что при инфекции вирусом гриппа уровень интерферона (IFN) типа I увеличивается как местно, так и системно. Мыши дикого типа, зараженные вирусом гриппа, по сравнению с мышами, также зараженными гриппом, но лишенными гена *IFNAR1* (*interferon alpha / beta receptor alpha chain*), на 9-й день имели выраженные дисбиотические изменения в кишечнике с увеличением числа представителей типа *Proteobacteria*, семейства *Enterobacteriaceae*, родов *Escherichia*, *Pseudomonas*. Более того, при вторичной инфекции *Salmonella typhimurium*, возбудителя тяжелого гастроэнтерита, мыши без *IFNAR1* были меньше восприимчивы к инфекции, что заключалось в устойчивости к снижению массы тела. Предполагается, что IFN-I, стимулируя секрецию воспалительных цитокинов, в частности IL-10, способен нарушать слизистый барьер кишечника, что приводит к размножению сальмонелл [14].

При инфицировании мышей респираторно-синцитиальным вирусом (PCV) в кишечнике наблюдались дисбиотические изменения микробиоты, которые заключались в увеличении количества представителей семейства *Bacteroidaceae* и в уменьшении — семейств *Lachnospiraceae* и *Lactobacillaceae*. На фоне PCV-инфекции в кишечнике был зафиксирован увеличенный уровень липокалина-2, свидетельствующий о воспалительной реакции, и отмечено повышение уровня IFN- γ . Как в дыхательных путях, так и в кишечнике происходила гиперсекреция слизи и муцина MUC5AC, который является хорошей средой для роста бактерий. При инфицировании мышей вирусом гриппа H1N1 в кишечнике увеличивалось число представителей семейств *Porphyromonadaceae* и *Muribaculaceae* и, как при заражении PCV, уменьшалось количество микроорганизмов семейств *Lachnospiraceae* и *Lactobacillaceae* [15].

Микробиота кишечника у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом

В кишечнике у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) зафиксирован чрезмерный рост *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium difficile*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas spp.* При этом ослабляется барьерная функция кишечника, что при-

водит к выходу из него бактериальных клеток, бактериальной ДНК, ЛПС и других факторов патогенности, которые по системе мезентериальных лимфатических сосудов достигают большого круга кровообращения и попадают в легкие. У больных с ОРДС в микробиоте легких выявлены кишечные микроорганизмы типа *Bacteroidetes* и семейства *Enterobacteriaceae*, а в крови — IL-6 и IL-8, что может указывать на вклад транслицированной кишечной микробиоты в патогенез ОРДС [16]. Схожие результаты получены в исследовании *R. Dickson et al.* (2016), в котором у 33 % пациентов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) были обнаружены представители кишечной микробиоты — род *Bacteroides*. Наличие данных микроорганизмов в микробиоте легких также положительно коррелировало с повышением концентрации TNF- α в сыворотке крови у пациентов с ОРДС [17].

Микробиота кишечника у пациентов с туберкулезом легких

Имеются данные, что кишечная микробиота может способствовать защите макроорганизма от ранней колонизации *Mycobacterium tuberculosis*. Это реализуется благодаря находящимся в слизистой оболочке МАИТ-лимфоцитам, которые синтезируют IL-17A, обеспечивающие противовоспалительный эффект [18]. Как показали исследования, дисбиоз кишечной микробиоты может подавлять экспрессию *Mincle*-рецепторов (*macrophage-inducible C-type lectin*, индуцируемый макрофагами лектин С-типа) на дендритных клетках, что уменьшает количество CD4⁺ Т-клеток, а также Т-клеток памяти, однако может повышать количество специфичных Трег легких. Так, у мышей, инфицированных *M. tuberculosis* и подвергнутых лечению антибактериальными препаратами, в сравнении с мышами, только инфицированными *M. tuberculosis*, экспрессия *Mincle*-рецепторов была снижена, что ослабляло защиту против *M. tuberculosis* [19].

В исследовании *N. Khan et al.* (2016) мыши были разделены на 4 группы: 1-я — здоровые; 2-я — зараженные туберкулезом; 3-я — прошедшие антибиотикотерапию и зараженные туберкулезом; 4-я — зараженные туберкулезом и подвергнутые антибактериальной терапии. У представителей 3-й и 4-й групп выявлен более выраженный по сравнению с мышами из 1-й и 2-й групп дисбиоз кишечной микробиоты, который заключался в уменьшении числа представителей родов *Bifidobacterium*, *Campylobacter*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*. Трансплантация мышам 3-й и 4-й групп кала мышей 1-й и 2-й групп восстанавливала количество представителей указанных родов. Кроме того, гистологически у мышей 3-й и 4-й групп на срезах легочной ткани отмечалась большая процентная доля поражения туберкулезными гранулемами [20].

В другом исследовании здоровых мышей сравнивали с мышами, подвергнутыми лечению изониазидом и пиразинамидом (группа INH / PYZ) и рифампицином (группа RIF). В обеих группах обнаружены дисбиотические изменения микрофлоры кишечника: увеличение количества представителей

типов *Bacteroidetes*, *Tenericutes*, уменьшение — типа *Firmicutes*, в первую очередь *Lactobacillus spp.*, причем в RIF дисбиоз был выражен сильнее, чем в INH / PYZ. В последней группе также обнаружено незначительное изменение количества альвеолярных макрофагов и нарушение их функций: снижение синтеза аденозинтрифосфата, базального дыхания, резервной дыхательной способности, секреции TNF- α и IL-1 β — цитокинов, имеющих большое значение для антимикобактериального иммунного ответа. Такие ослабленные макрофаги не могут ограничить рост *M. tuberculosis in vitro* [21].

Существует еще один интересный механизм влияния кишечной микробиоты на микобактериальную инфекцию. Некоторые представители *Clostridiaceae* могут производить индолпропионовую кислоту (*indole propionic acid* — IPA), продукт деаминации триптофана. Структурно индолпропионовая кислота — аналог триптофана, поэтому может выступать аллостерическим ингибитором антранилатсинтазы — фермента, катализирующего синтез антранилата из хоризмата (промежуточные продукты синтеза триптофана). Антимикобактериальный эффект опосредован способностью соединений триптофана индуцировать активацию арилуглеводородного рецептора (*aryl hydrocarbon receptor* — AhR). Данный рецептор связывается со своим переносчиком в клетке — AhR-ядерным транслокатором, который перемещает его в ядро, способствуя активации генов, ответственных за синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-17, IL-22; IFN- α) [22, 23]. Так, у детей, инфицированных микобактериями, по сравнению со здоровыми детьми в кишечнике было обнаружено снижение числа представителей семейств *Bifidobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и значительное увеличение объема условно патогенной микрофлоры в виде представителей семейств *Enterococcaceae*, *Prevotellaceae* [24].

Микробиота кишечника у лиц с хронической обструктивной болезнью легких

Имеются данные о взаимосвязи дисбиотических изменений в кишечнике с усилением развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Так, у курящих в сравнении с лицами, которые никогда не курили, в кишечнике обнаружено уменьшение количества представителей типов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* (особенно семейств *Bacteroidaceae*, *Porphyromonadaceae*) [25]. Считается, что воздействие сигаретного дыма вызывает воспаление в стенке кишечника, что приводит к развитию дисбиотических изменений и провоцирует выработку провоспалительных медиаторов: С-реактивного белка и IL-6, которые играют существенную роль в патогенезе ХОБЛ [26].

В другом исследовании при сравнении кишечной микробиоты пациентов с ХОБЛ и здоровых людей выявлено увеличение в первой группе числа микроорганизмов родов *Streptococcus* (*S. parasanguinis* и *S. salivarius*) и *Rothia*, а также *Romboutsia* и *Intestinibacter* из семейства *Peptostreptococcaceae* и *Escherichia* (*Enterobacteriaceae*). При этом происходило уменьше-

ние количества бактерий родов *Bacteroides*, *Roseburia* и *Lachnospira* из семейства *Lachnospiraceae* [27].

Y.C. Chiu et al. (2021) пациенты с ХОБЛ были распределены по степени тяжести заболевания: А (1-я степень), В (2-я степень), С (3–4-я степень). Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду в указанных группах был следующим: А — $2,05 \pm 0,48$; В — $1,52 \pm 0,39$; С — $0,97 \pm 0,24$ л. В кишечной микрофлоре больных из группы А преобладали представители типов *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, из группы В — *Firmicutes*: в этой группе произошло уменьшение в кишечнике количества *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*, но увеличилось число представителей *Verrucomicrobia*. В группе С выявлено уменьшение по сравнению с остальными группами числа микроорганизмов родов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, увеличение — родов *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria* [28].

Еще одним механизмом влияния бактерий на процессы в легких является активизация ими NLR в ЖКТ, что ведет к увеличению выработки альвеолярными макрофагами активных форм кислорода, а это провоцирует оксидативный стресс и воспаление в тканях легких, усугубляя течение ХОБЛ [29].

Роль дисбиотических изменений в патогенезе аллергических реакций

Выявлено несколько механизмов влияния облигатной кишечной микробиоты на возникновение аллергических реакций, в т. ч. аллергической бронхиальной астмы (БА), в частности, сенсибилизация организма к действию аллергенов или, наоборот, недостаточность синтеза иммунных факторов, подавляющих аллергическое воспаление. Посредством выработки КЦЖК кишечная микробиота усиливает фагоцитирующую активность дендритных клеток и стимулирует синтез Treg. Доказано, что Treg модулируют синтез IgA — основной группы антител слизистых оболочек, напрямую влияют на приобретение толерантности к аллергенам и предотвращают развитие аллергического воспаления, опосредованного Th2. Бактериальный дисбиоз в кишечнике с преобладанием родов *Clostridium* и *Bacteroides* приводил к усилению Th2-иммунного ответа, повышенной продукции IL-4, IL-5, IL-13, что было зафиксировано в легочной ткани больных БА [30]. Развитию воспаления в тканях легких при БА также способствуют индуцированные NKT-клетки, Th17, однако механизмы влияния кишечной микробиоты на данные реакции до сих пор до конца не изучены [31, 32].

Грибковые инфекции у детей также могут способствовать повышению риска возникновения БА. В опыте на мышах частота возникновения БА увеличивалась после лечения антибиотиками и перорального введения дрожжевых грибов рода *Candida* вследствие повышения выработки IL-13. Простагландин E2, синтезируемый кандидами в кишечнике, через кровотоки достигает легких и способствует поляризации легочных макрофагов M2 и аллергическому воспалению дыхательных путей [33]. При исследовании детей с БА и ринитом выяснилось, что по сравнению

с контрольной группой в их сыворотке крови и кале значительно увеличен уровень IgE, что соотносится с увеличением в кишечнике числа представителей родов *Clostridium*, *Escherichia* и *Dorea spp.* (*D. pteronysinus*) и уменьшением *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* [34].

Выявлено также, что ранний прием антибактериальных препаратов, рождение кесаревым сечением и кормление искусственными смесями вызывают у новорожденных серьезное нарушение микробиологического пейзажа в кишечнике, что коррелирует с увеличением риска возникновения БА [35].

A. Cait et al. проведено исследование на мышах. Одних мышей лечили только ванкомицином (*Vanc*), других — *Vanc* и смесью КЦЖК (*Vanc* + BAP). В группе *Vanc* по сравнению с контрольной группой отмечено снижение в микробиоте кишечника количества представителей семейств *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* — основных продуцентов КЦЖК. В БАЛЖ группы *Vanc* отмечены эозинофилия, увеличение Th2, а в сыворотке — увеличение IgE; в группе *Vanc* + BAP эти показатели нормализовывались. В пейеровых бляшках и мезентериальных лимфатических узлах группы *Vanc* отмечено увеличение количества CD4⁺ Т-клеток, которые склонны к усиленной продукции IL-4 — важного посредника иммунных реакций. При добавлении смеси КЦЖК *in vivo* как количество данных клеток, так и их активность снижались. Таким образом, показано, что КЦЖК ослабляют аллергическое воспаление в тканях легких, а дисбиоз кишечной микробиоты, ассоциированный с приемом антибактериальных препаратов, наоборот, индуцирует аллергическое воспаление [36].

Взаимосвязь между муковисцидозом и изменениями микробиоценоза кишечника

Муковисцидоз (МВ) связан с мутацией в гене *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), который обеспечивает транспорт хлоридов и бикарбонатов через апикальную клеточную мембрану эпителиальных клеток слизистой легких, ЖКТ и т. д. Дисфункция *CFTR* приводит к усилению транспорта ионов натрия эпителиальными натриевыми каналами, абсорбции жидкости и образованию густого и вязкого секрета слизистых оболочек. Тяжесть мутаций в гене *CFTR* обусловлена тяжестью изменений состава микробиоты как кишечника, так и легких [37–39]. При МВ до первого обострения и начальной легочной колонизации *P. aeruginosa* наблюдается значительное снижение числа *Parabacteroides spp.* и незначительное — микроорганизмов родов *Bacteroides* и *Bifidobacterium* [40]. В кишечнике при этом, кроме дисбиотических изменений, также наблюдается хроническое воспаление [41]. По сравнению с контрольной группой в кишечнике у детей с МВ выявлено снижение количества представителей видов *E. rectale*, *F. prausnitzii* (бутират-продуцирующие), *L. paracasei*, родов *Bifidobacterium spp.* (лактат-продуцирующие) и *Bacteroides spp.* (ацетат-продуцирующие). При этом было зафиксировано повышение числа *E. coli*, *C. dif-*

ficile, *P. aeruginosa* — условно-патогенных микроорганизмов [42]. У взрослых пациентов с МВ снижается по сравнению с контрольной группой количество представителей типов *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, *Verrucomicrobia*, *RF3*, *Tenericutes*, семейств *Alcaligenaceae*, *Prevotellaceae*, *Bifidobacteriaceae* и *Peptococcaceae* и значительно увеличивается численность типов *Firmicutes* и *Actinobacteria* [43].

Антиканцерогенное и противовоспалительное действие метаболитов кишечной микробиоты

КЦЖК как один из важных продуктов метаболизма микробиоты оказывают также антиканцерогенное и противовоспалительное действие [44, 45]. Наиболее известные рецепторы данных лигандов — это ассоциированные с G-белком *GPR41* и *GPR43* (*G-protein coupled receptors*) или, иначе, *FFAR3* (*free fatty acid receptor 3*) [46, 47]. В эксперименте на мышах мыши дикого типа и мыши, имеющие дефицит гена *GPR41*, по-разному воспринимали заражение *Klebsiella pneumoniae*. Смертность в группе зараженных мышей с дефицитом *GPR41* составила 100 %, тогда как в группе мышей дикого типа — 40 %. У мышей с дефицитом *GPR41* выявлено увеличение количества провоспалительных цитокинов в БАЛЖ, усиление инфильтрации нейтрофилами тканей дыхательных путей, а также пусть и незначительно, но повышенная активность миелопероксидазы нейтрофилов по сравнению с мышами дикого типа. Лечение мышей ацетатом через 48 ч снижает уровень IL-1 β и TNF- α в легких, а также увеличивает инфильтрацию тканей легких мононуклеарами, которые обладают более выраженной фагоцитирующей активностью, чем нейтрофилы [48].

Доказано, что бутират кишечных бактерий оказывает противовоспалительное действие — уменьшает уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17 и TNF- α в толстом кишечнике. Также он обладает антионкогенным эффектом, который осуществляется несколькими путями. Во-первых, бутират является ингибитором гистондеацетилазы. Повышенная экспрессия этого фермента препятствует ацетилированию гистонов, а следовательно, и транскрипции генов, что может приводить к развитию ракового процесса. Второй механизм — это активация митохондриального апоптотического пути в раковых клетках. Добавление бутирата в клетки рака предстательной железы и остеосаркомы уменьшало количество в них антиапоптотических белков Bcl-xl и Bcl-2 и увеличивало количество проапоптотических белков Bax и Bak [49]. Доказано, что у пациентов с немелкоклеточным раком легких в кишечнике снижено количество бутират-продуцирующих микроорганизмов: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Ruminococcus spp.*, *Roseburia spp.*, кластридиальных кластеров I и XIVa [50].

У пациентов с раком легких по сравнению со здоровыми людьми были выявлены дисбиотические изменения микробиоты кишечника, которые заключались в уменьшении количества представите-

лей типа *Actinobacteria*, семейств *Bifidobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Clostridiaceae*. При этом происходило увеличение числа представителей семейства *Enterococcaceae*, класса *Actinomycetales* [51]. В исследовании *F.Liu et al.* пациенты с раком легких были распределены на группы по наличию положительных реакций на онкомаркеры: фрагмент цитокератина-19 (CYFRA21-1) — плоскоклеточная карцинома легкого; нейрон-специфическая энолаза (NSE) — мелкоклеточная карцинома легкого; карциноэмбриональный антиген (CEA) — аденомакарцинома легкого. Был исследован состав микробиоты кишечника у данных пациентов и контрольной группы. В группе CYFRA21-1 в кишечнике преобладали микроорганизмы семейств *Veillonellaceae* и *Prevotellaceae*, в NSE — *Enterobacteriaceae*, *Fusobacteriaceae* и *Verrucomicrobiaceae*, в CEA — *Bacteroidaceae*, *Streptococcaceae*, в контрольной группе — *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae* [52].

Заключение

В последние годы многие исследователи подчеркивают важность кишечной микробиоты не только для регуляции физиологических процессов в ЖКТ, но и для поддержания различных гомеостатических механизмов в организме в целом. Кроме того, микробиота кишечника способна взаимодействовать с микробиотой других биотопов, например, легких, что и иллюстрирует ось кишечник—легкие. Данное взаимодействие может носить различный характер и рассматриваться в контексте возникновения заболеваний легких. Знание механизмов взаимодействия внутри данной системы и их вклада в развитие респираторной патологии может иметь диагностическое значение и становиться отправной точкой для фармакотерапии заболеваний легких.

Литература / References

- Budden K., Gellatly S., Wood D. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (1): 55–63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142.
- Dang A.T., Marsland B.J. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019; 12 (4): 843–850. DOI: 10.1038/s41385-019-0160-6.
- Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2017; (2): 5–13. DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-01. / Chaplin A.V., Rebrikov D.V., Boldyreva M.N. [Human microbiome]. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2017; (2): 5–13. DOI: 10.24075/brsmu.2017-02-01 (in Russian).
- Bingula R., Filaire M., Radosevic-Robin N. et al. Desired turbulence? Gut–lung axis, immunity, and lung cancer. *J. Oncol.* 2017; 2017: 5035371. DOI: 10.1155/2017/5035371.
- Sommariva M., Le Noci V., Bianchi F. et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020; 77 (14): 2739–2749. DOI: 10.1007/s00018-020-03452-8.
- Invernizzi R., Lloyd C.M., Molyneux P.L. Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. *Immunology.* 2020; 160 (2): 171–182. DOI: 10.1111/imm.13195.
- Huffnagle G.B., Dickson R.P., Lukacs N.W. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol.* 2017; 10 (2): 299–306. DOI: 10.1038/mi.2016.108.

8. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell. Res.* 2020; 30 (6): 492–506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.
9. Gupta N., Kumar R., Agrawal B. New players in immunity to tuberculosis: the host microbiome, lung epithelium, and innate immune cells. *Front. Immunol.* 2018; 9: 709. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00709.
10. Aktas B., Aslim B. Gut–lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk. J. Biol.* 2020; 44 (3): 265–272. DOI: 10.3906/biy-2005-102.
11. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 12 (21.09.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf. / Ministry of Healthcare of the Russian Federation [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and new treatment of coronavirus infection (COVID 19)]. Version 12 (September 21, 2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf (in Russian).
12. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res.* 2020; 286: 198103. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198103.
13. Viana S.D., Nunes S., Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities – role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Res. Rev.* 2020; 62: 101–123. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101123.
14. Deriu E., Boxx G.M., He X. et al. Influenza virus affects intestinal microbiota and secondary Salmonella infection in the gut through type I interferons. *PLoS Pathog.* 2016; 12 (5): e1005572. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005572.
15. Groves H.T., Cuthbertson L., James P. et al. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Front. Immunol.* 2018; 9: 182. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00182.
16. Mukherjee S., Hanidziar D. More of the gut in the lung: how two microbiomes meet in ARDS. *Yale J. Biol. Med.* 2018; 91 (2): 143–149.
17. Dickson R.P., Singer B.H., Newstead M.W. et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat. Microbiol.* 2016; 1 (10): 16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113.
18. Dumas A., Corral D., Colom A. et al. The host microbiota contributes to early protection against lung colonization by *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2656. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02656.
19. Negi Sh., Pahari S., Bashir H., Agrewala J.N. Gut microbiota regulates muncle mediated activation of lung dendritic cells to protect against *Mycobacterium tuberculosis*. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1142. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01142.
20. Khan N., Vidyarthi A., Nadeem S. et al. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis. *Front. Immunol.* 2016; 7: 529. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00529.
21. Khan N., Mendonca L., Dhariwal A. et al. Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunol.* 2019; 12 (3): 772–783. DOI: 10.1038/s41385-019-0147-3.
22. Negatu D.A., Gengenbacher M., Dartois V., Dick T. Indole propionic acid, an unusual antibiotic produced by the gut microbiota, with anti-inflammatory and antioxidant properties. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 575586. DOI: 10.3389/fmicb.2020.575586.
23. Negatu D.A., Yamada Y., Xi Y. et al. Gut microbiota metabolite indole propionic acid targets tryptophan biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio.* 2019; 10 (2): e02781-18. DOI: 10.1128/mBio.02781-18.
24. Li W., Zhu Y., Liao Q. et al. Characterization of gut microbiota in children with pulmonary tuberculosis. *BMC Pediatr.* 2019; 19 (1): 445. DOI: 10.1186/s12887-019-1782-2.
25. Lee S.H., Yun Y., Kim S.J. et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J. Clin. Med.* 2018; 7 (9): 282. DOI: 10.3390/jcm7090282.
26. Zhang D., Li S., Wang N. et al. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 301. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00301.
27. Bowerman K.L., Rehman S.F., Vaughan A. et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 58–86. DOI: 10.1038/s41467-020-19701-0.
28. Chiu Y.C., Lee S.W., Liu C.W. et al. Comprehensive profiling of the gut microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity. *PLoS One.* 2021; 16 (4): e0249944. DOI: 10.1371/journal.pone.0249944.
29. Shukla S.D., Budden K.F., Neal R., Hansbro P.M. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *Clin. Transl. Immunology.* 2017; 6 (3): e133. DOI: 10.1038/cti.2017.6.
30. Frati F., Salvatori C., Incorvaia C. et al. The role of the microbiome in asthma: the gut–lung axis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 20 (1): 123. DOI: 10.3390/ijms20010123.
31. Ver Heul A., Planer J., Kau A.L. The human microbiota and asthma. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 57 (3): 350–363. DOI: 10.1007/s12016-018-8719-7.
32. Hufnagl K., Pali-Schöll I., Roth-Walter F., Jensen-Jarolim E. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42 (1): 75–93. DOI: 10.1007/s00281-019-00775-y.
33. Enaud R., Prevel R., Ciarlo E. et al. The gut–lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 9. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00009.
34. Chiu Y.C., Chan Y.L., Tsai M.H. et al. Gut microbial dysbiosis is associated with allergen-specific IgE responses in young children with airway allergies. *World Allergy Organ. J.* 2019; 12 (3): 100021. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100021.
35. Loverdos K., Bellos G., Kokolatou L. et al. Lung microbiome in asthma: current perspectives. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (11): 1967. DOI: 10.3390/jcm8111967.
36. Cait A., Hughes M., Antignano F. et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunol.* 2018; 11 (3): 785–795. DOI: 10.1038/mi.2017.75.
37. Gentzsch M., Mall M.A. Ion channel modulators in cystic fibrosis. *Chest.* 2018; 154 (2): 383–393. DOI: 10.1016/j.chest.2018.04.036.
38. Cabrini G., Rimessi A., Borgatti M. et al. Role of cystic fibrosis bronchial epithelium in neutrophil chemotaxis. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1438. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01438.
39. Hwang T.C., Yeh J.T., Zhang J. et al. Structural mechanisms of CFTR function and dysfunction. *J. Gen. Physiol.* 2018; 150 (4): 539–570. DOI: 10.1085/jgp.201711946.
40. Hoen A.G., Li J., Moulton L.A. et al. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2015; 167 (1): 138–47.e473. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.02.049.
41. Ranucci G., Buccigrossi V., de Freitas M.B. et al. Early-life intestine microbiota and lung health in children. *J. Immunol. Res.* 2017; 8450496. DOI: 10.1155/2017/8450496.
42. de Freitas M.B., Moreira E.A.M., Tomio C. et al. Altered intestinal microbiota composition, antibiotic therapy and intestinal inflammation in children and adolescents with cystic fibrosis. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0198457. DOI: 10.1371/journal.pone.0198457.
43. Burke D.G., Fouhy F., Harrison M.J. et al. The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. *BMC Microbiol.* 2017; 17 (1): 58. DOI: 10.1186/s12866-017-0968-8.
44. Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. *Русский медицинский журнал.* 2019; 27 (10): 31–35. Доступно на: https://www.rusmedreview.com/articles/infektsiya/Roly_korotkocepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostrykh_kishechnyh_infekciy_i_postinfekcionnyh_sindromov/ / Tlyustangelova R.K., Dolinnyy S.V., Pshechnay N.Yu. [The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 27 (10): 31–35. Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/infektsiya/Roly_korotkocepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostrykh_kishechnyh_infekciy_i_postinfekcionnyh_sindromov/ (in Russian).
45. Soldavini J., Kaunitz J.D. Pathobiology and potential therapeutic value of intestinal short-chain fatty acids in gut inflammation and obesity. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (10): 2756–2766. DOI: 10.1007/s10620-013-2744-4.
46. Kobayashi M., Mikami D., Kimura H. et al. Short-chain fatty acids, GPR41 and GPR43 ligands, inhibit TNF- α -induced MCP-1 ex-

- pression by modulating p38 and JNK signaling pathways in human renal cortical epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 486 (2): 499–505. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.071.
47. Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol.* 2017; 52 (1): 1–8. DOI: 10.1007/s00535-016-1242-9.
 48. Galvão I., Tavares L.P., Corrêa R.O. et al. The metabolic sensor GPR43 receptor plays a role in the control of *Klebsiella pneumoniae* infection in the lung. *Front. Immunol.* 2018; 9: 142. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00142.
 49. Chen J., Zhao K.-N., Vitetta L. Effects of intestinal microbial-elaborated butyrate on oncogenic signaling pathways. *Nutrients.* 2019; 11 (5): 1026. DOI: 10.3390/nu11051026.
 50. Gui Q., Li H., Wang A. et al. The association between gut butyrate-producing bacteria and non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020; 34 (8): e23318. DOI: 10.1002/jcla.23318.
 51. Zhuang H., Cheng L., Wang Y. et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9: 112. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00112.
 52. Liu F., Li J., Guan Y. et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with tumor biomarkers in lung cancer. *Int. J. Biol. Sci.* 2019; 15 (11): 2381–2392. DOI: 10.7150/ijbs.35980.

Поступила 31.10.21

Принята к печати 04.10.22

Received: October 31, 2021

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Беляев Всеволод Станиславович — студент V курса стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 616-49-02; e-mail: seva.belyaev.99@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-5077>)

Vsevolod S. Belyaev, V year student, Faculty of Dentistry, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (911) 616-49-02; e-mail: seva.belyaev.99@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-5077>)

Червинец Вячеслав Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 710-75-49; e-mail: chervinets@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6549-0010>)

Vyacheslav M. Chervinets, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology with a Course of Immunology, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (960) 710-75-49; e-mail: chervinets@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6549-0010>)

Червинец Юлия Вячеславовна — д. м. н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 703-01-25; e-mail: julia_chervinec@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>)

Yulia V. Chervinets, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology with a Course of Immunology, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (960) 703-01-25; e-mail: julia_chervinec@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>)

Участие авторов

Беляев В.С. — разработка концепции статьи и ее подготовка, сбор и обработка данных, анализ материала, написание текста

Червинец В.М. — разработка концепции статьи и ее подготовка, анализ материала, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии для публикации

Червинец Ю.В. — разработка концепции статьи и ее подготовка, анализ материала, написание и редактирование текста, утверждение окончательной версии для публикации

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Belyaev V.S. — development of the concept of the article and preparation for the review, collection and processing of data, analysis of the material, writing the text

Chervinets V.M. — development of the concept of the article and preparation for the review, analysis of the material, writing and editing the text, approval of the final version for publication

Chervinets Yu.V. — development of the concept of the article and preparation for the review, analysis of the material, writing and editing the text, approval of the final version for publication

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.