

Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье

Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова, И. В. Гамова, И. Э. Михайлова, Л. В. Скучаева, Н. Г. Астафьева

Часть 2. Начало статьи читайте в № 4, 2019 г.

Легочный микробиом и астма

Астма является наиболее распространенной респираторной хронической патологией в любой возрастной группе. Точные механизмы, которые приводят к различным клиническим фенотипам и эндотипам и присущим специфическим воспалительным процессам при астме, по-прежнему в значительной степени неизвестны. Несмотря на это, в свете современных публикаций можно думать о том, что барьерная функция слизистой оболочки носа и микробиота носа являются ключевыми элементами, связывающими респираторный дисбиоз с клеточными и молекулярными процессами, которые приводят к воспалению и поддерживают его. Повышенная проницаемость слизистой оболочки может, в свою очередь, способствовать перемещению бактерий в подслизистый слой, где происходит встреча антигена с соответствующими иммунными клетками и его распознавание, с последующим запуском локальных или системных реакций.

У здоровых людей микробиота легкого детерминирована в основном балансом иммиграции и элиминации с относительно небольшим вкладом от дифференциального коэффициента воспроизводства микробного сообщества [36].

Основными маршрутами микробной иммиграции в легкие являются микроаспирация, вдыхание воздуха и прямая дисперсия вдоль поверхностей слизистой оболочки. Из них микроаспирация, вероятно, является доминирующим маршрутом иммиграции.

Исследования микробиомов носа, полости рта, легкого и желудка у индивидуумов иллюстрируют микробиологическую непрерывность аэродигестивного тракта у здоровых взрослых, что обосновывает микробиологическую поддержку концепции о распространенности микроаспирации у здоровых людей [37, 38]. Таким образом, даже в норме постоянно наблюдается бактериальная контаминация нижних дыхательных путей. Очищение дыхательных путей происходит за счет мукоцилиарного клиренса, кашля. Известно, что при отсутствии инфекции здоровые люди кашляют примерно один раз в час, стимулируя продвижение бактерий в глотку, где они либо проглатываются, либо отхаркиваются.

Элиминация микроорганизмов (кроме кашля и мукоцилиарного клиренса) осуществляется разнообразным арсеналом врожденной и адаптивной иммунной защиты, который избирательно распознает некоторые микроорганизмы, вызывая их гибель или тормозя размножение. Доказано, что содержание иммунных клеток в легких связано с особенностями микробиоты [39].

В отличие от других систем дыхательные пути имеют гомогенную микробиоту, которая уменьшается в биомассе от верхних отделов к нижним. Здоровое легкое не имеет обособленного микробиома, но вместо этого содержит низкие уровни бактериальных сиквенсов, которые в значительной степени неотличимы от верхней дыхательной флоры [33].

Стремительное накопление информации о микробиоме дыхательных путей из-за выраженной гетерогенности исследований не позволяет сформулировать единую четкую концепцию роли микробиома при астме, поскольку микробиом может быть как фактором риска развития астмы, так защиты от нее. Патогенез астмы разнообразен и включает экспозицию аллергенов, другие экспосомы, факторы окружающей среды, взаимодействующие с генетикой во время беременности и в первые годы жизни. Микробный дисбиоз в дыхательных путях все чаще ассоциируется с частотой и тяжестью астмы. Более точному эндотипированию пациентов с астмой может помочь дальнейший анализ состава и метаболической активности индивидуального микробиома. При разных фенотипах астмы наблюдаются отличия в формировании бактериальной колонизации дыхательных путей определенным спектром бактерий, которые можно трактовать как возможности микробиома, определять время дебюта и тяжесть астмы, чувствительность к глюкокортикостероидам (ГКС) и макролидам, коморбидностям [40].

При нейтрофильном Th17-ответе наблюдается преобладание *Proteobacteria*, принадлежащих к семействам Pasteurellaceae, Enterobacteriaceae и Bacillaceae [41].

Дыхательные пути пациентов с устойчивостью к ГКС и тяжелым течением заболевания колонизируются *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* или *Streptococcus* [42, 43].

У пациентов с ГКС-резистентной астмой в составе микробиома преобладали *Neisseria*, виды *Haemophilus*, виды *Campylobacter* и *Leptotrichia*, которые отсутствовали у пациентов с астмой, чувствительной к ГКС [44].

Использование ГКС, особенно сочетание ингаляционных и пероральных, связано с увеличением численности *Proteobacteria* и рода *Pseudomonas* и уменьшением численности видов *Bacteroides*, *Fusobacteria* и *Prevotella* [45].

Лечение ингаляционными глюкокортикостероидами было связано с изменениями профиля цитокинов и воспалительного ответа дыхательных путей на микробиоту. При atopической астме характер воспаления коррелировал с составом микробиоты и серьезностью обструкции дыхательных путей. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой наблюдались снижение концентрации ИЛ-2 и ИЛ-10, высокие концентрации ФНО- α и MIP-1 β , колонизация *Actinomyces*, *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*.

У пациентов с более легкими вариантами бронхиальной астмы были значительно снижены концентрации ИФН- γ , ИЛ-17F и G-CSF, повышен ИЛ-2, отмечена колонизация видами *Enterococcus*. После терапии ингаляционными ГКС в течение 6 недель отмечалась положительная динамика в отношении бронхиальной обструкции, выявлено значительное увеличение видового разнообразия в фенотипах с выраженной и умеренной обструкцией — снижение численности патогенных видов, улучшение качественного состава микробиома [46].

Последние несколько лет привели к ключевым исследованиям, которые позволили четко связать изменения в микробиоме с повышенным риском развития астмы и аллергии. В рамках существующей концепции иммунной солидарности слизистых не только микробиом дыхательных путей несет ответственность за развитие воспаления, но и кишечный микробиом влияет на анатомически удаленные слизистые и иммунную систему в целом. Ассоциации между кишечной и респираторной микробиотой, называемые кишечно-легочной осью, играют центральную роль в динамических изменениях, происходящих при астме и аллергии [47].

«Здоровая» легочная микробиота характеризуется небольшой биомассой, но чрезвычайным разнообразием микробных видов. «Здоровая» кишечная микробиота характеризуется одновременно и разнообразием микроорганизмов, и большой биомассой. Микробиота кишечника участвует в формировании лимфоидной архитектуры и иммунного ответа. Потеря кишечного микробного разнообразия (например, в результате вирусной инфекции или использования антибиотиков) может приводить к дисрегуляции ИЛ-17 или бактериальных механизмов элиминации, что потенциально может привести к дисфункции альвеолярных макрофагов и селекции микроорганизмов с патогенным потенциалом (обострение легочного заболевания).

Некоторые формы хронических заболеваний легких могут обостряться из-за транслокации и/или изменения бактериального содержимого кишечника. Воспалительное повреждение легочной ткани (например, вирусная инфекция или аспирация) могут утяжелить заболевание из-за воздействия на микробиоту легкого или кишечника. Вполне вероятно, что существует критическая взаимосвязь или равновесие между компонентами микробиома до тех пор, пока не возникнут возмущения, которые приводят к состоянию дисбиоза или «нездоровому» микробиому [48].

Микробиота кишечника питается и созревает в кишечном эпителии и участвует в иммунитете. Основная роль микробиоты легкого — ориентация и баланс аспектов иммунной и эпителиальной реакции [37].

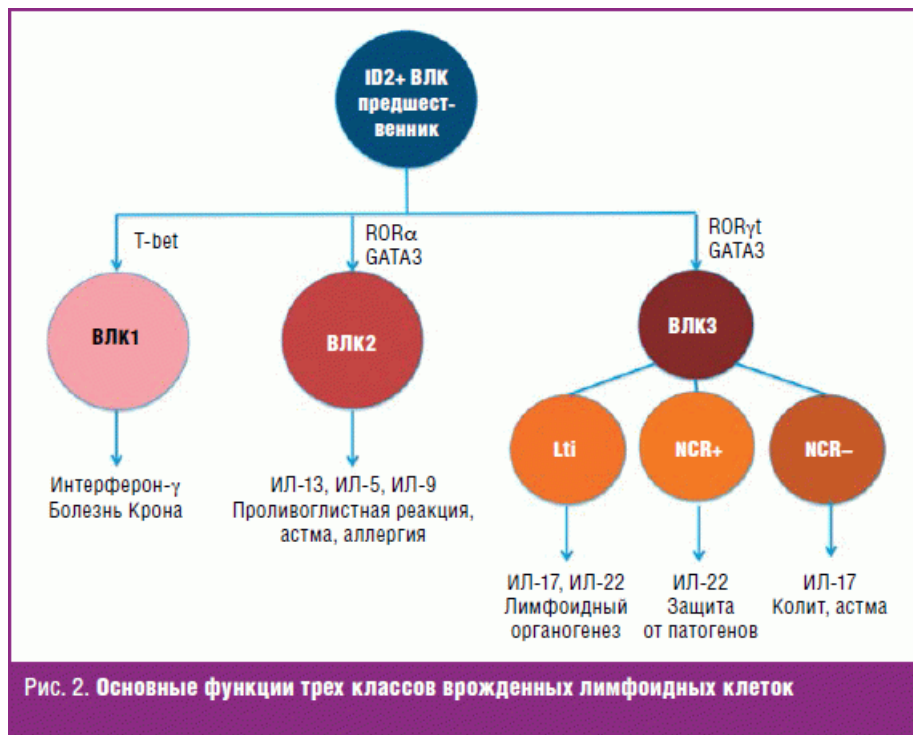
Перенос акцента на роль эпителия нацеливает исследователей и клиницистов обращать большее внимание на защиту уязвимых дыхательных путей от воздействия окружающей среды и восстановление дефектных функций эпителия, а не только на подавление воспаления дыхательных путей или модуляции иммунного ответа [49].

Эпителиальное/мезенхимальное взаимодействие через экспрессию эпителиальных генов периостина (POSTN), регулятора хлористых каналов 1 (CLCA1) и ингибитора серпин-пептидазы B2 (SERPINB2) специфическим образом изменяется при астме и ассоциируется с ИЛ-13-связанным воспалением дыхательных путей [50]. ИЛ-13 продуцируется Т-хелперами (Th2), а также клетками врожденного иммунитета (Innate Lymphoid Cells, ILC2) [51].

Врожденные лимфоидные клетки

Врожденные лимфоидные клетки (Innate Lymphoid Cells, ILCs) — это группа лимфоцитов, которые вовлечены в быстрое цитокинзависимое реагирование организма во время воспалительного процесса [52]. В организме врожденные лимфоидные клетки (ВЛК) рассредоточены преимущественно в барьерных тканях, на границе внешней и внутренней среды (например, в слизистых). Больше всего ВЛК в месте максимальной концентрации всех иммунокомпетентных клеток нашего организма — в лимфоидной ткани слизистой оболочки пищеварительного тракта. Здесь ВЛК отвечают за контроль мирного сосуществования с населяющими слизистые желудочно-кишечного тракта бактериями «нормальной флоры». ВЛК в достаточном количестве обнаруживаются и в слизистых дыхательных путей [53].

На рис. 2 представлены три группы ВЛК в зависимости от их функций (адаптировано с сайта <http://naukageek.blogspot.com/2014/06/innate-lymphoid-cells.html>).



ВЛК имеют общего предшественника, охарактеризованного как клетка, экспрессирующая транскрипторный фактор — ингибитор ДНК-связывающего белка (inhibitor of DNA binding 2, ID2).

ВЛК1 специализируются на ИФН- γ и ФНО- α (защищают слизистую от внутриклеточных паразитов и вирусов); ВЛК2 синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13 (защита слизистой от многоклеточных паразитов, участие в астме и аллергии); ВЛК3 — преимущественно ФНО- α , интерлейкин-17 α и ИЛ-22 (быстро отвечают на инфекцию грибами и внеклеточными бактериями) [54].

ВЛК презентуют Т-лимфоцитам пептидные фрагменты антигенов бактериального происхождения в комплексе с молекулами МНС II класса. Но по причине того, что на мембране ILC-клеток нет ко-стимулирующих молекул, эта презентация носит толерогенный, а не активирующий характер. То есть ВЛК учат Т-лимфоциты «не трогать» симбиотическую флору [55]. Если удастся создать метод генетической модификации ВЛК пациентов так, чтобы усилить у них толерогенную функцию, то может появиться новый метод лечения пациентов в тех популяциях, где ВЛК играют доминирующую роль.

Изменение иммунного ответа под влиянием микробиоты может иметь контактный и дистанционный механизм через Т-регуляторные клетки (Treg), рецепторы врожденного иммунитета (TLR), метаболиты и т. д. [40]. Кишечные бактерии могут модулировать иммунный ответ, непосредственно воздействуя на Tregs через TLR. Комменсальная микробиота способствует дифференцировке индуцированных Tregs (iTreg) из наивных CD4⁺ Т-клеток с помощью независимого механизма первичного ответа TLR и миелоидной дифференцировки TLR и MyD88. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК, или Short-chain fatty acids, SCFA) действуют на Т-клетки через рецептор, связанный с G-белком (GPR43), и защищают макроорганизм от воспаления слизистой кишечника путем увеличения Treg. КЦЖК также способствуют генерации клеток Treg кишечника из наивных CD4⁺ Т-клеток с помощью собственных эпигенетических механизмов Т-клеток. Диета с высоким содержанием клетчатки защищает дыхательные пути от аллергического воспаления, изменяя состав биоты, что приводит к увеличению SCFA. Резидентная микробиота может способствовать развитию Th17-зависимого типа воспаления (показано на мышинной модели астмы, вызванной овалбумином).

Перспективы развития вмешательств при астме и аллергии на основе коррекции микробиоты

Необходим дальнейший анализ влияния микробиомов на фенотипы астмы и аллергии и выявление оптимальных «стратегий, специфичных для фенотипа» (селективное таргетирование). Полезными могут быть подходы, основанные на манипуляции микробиотой, поскольку средствами традиционной фармакологии можно в лучшем случае подавить иммунитет, но практически невозможно заниматься его регулировкой. Возможное влияние на иммунорегуляцию связывают с пробиотиками, симбиотиками, эубиотиками, синтетическими биотиками или «живыми лекарствами» (генетически модифицированными бактериями для выполнения определенной задачи), трансплантацией фекальной микробиоты, пересадкой редуцированной микрофлоры.

Является ли гипотеза использования пробиотиков при астме и аллергии перспективным направлением?

Лейтмотивом исследований с пробиотиками являются доказательства их влияния на иммуномодуляцию. Есть доказательства эффективности пробиотиков *in vitro*, на животных моделях [56], но индустрия клинических исследований сегодня не успевает за индустрией пробиотиков.

Из-за значительной неоднородности в дизайне исследований, размеров выборки, возраста сбора образцов для изучения микробиоты, методах анализа кишечного микробиома и географического положения в настоящее время нет положительных рекомендаций от научных обществ по использованию пре- или пробиотиков для лечения пищевой аллергии, других аллергических проявлений. Исследования в этой области продолжаются, и некоторые из них показывают возможные преимущества ПБ, которые, по-видимому, практически не имеют риска. Хотя эти исследования предполагают, что использование ПБ может быть многообещающим для профилактики или лечения аллергии, необходимы дополнительные доказательства для определения его эффективности, оптимальной дозировки и штаммов, необходимых для лечения [57].

Современные данные не подтверждают пользы рутинного использования ПБ в качестве вмешательства для предотвращения любой формы аллергического заболевания, за исключением группы детей с высоким риском экземы — в соответствии с рекомендацией Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization, WAO) [58].

Оптимальные штаммы, дозы, сроки и продолжительность введения ПБ остаются неизвестными. Тем не менее исследования в этой области продолжаются и позволяют надеяться, что можно прийти к лучшему пониманию роли про-, пре- и синбиотиков в профилактике или лечении аллергии и астмы.

Заключение

В ходе реализации крупных проектов, связанных с микробиомом человека (HMP), произошло радикальное изменение представлений о сложных взаимодействиях организма человека и микрофлоры (микробиоты).

Установлена важная роль микробиоты дыхательных путей (вместе с кишечной микробиотой) в сохранении респираторного здоровья и развитии аллергии/астмы. Секвенирование гена рPHK 16S для идентификации микробиоты выявило наличие Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, Fusobacterium и Bacteroides в нижних дыхательных путях здоровых субъектов. У пациентов с астмой доминируют протеобактерии с преобладающими видами Haemophilus. Микробиота дыхательных путей является основным игроком в развитии воспаления слизистой оболочки, дифференцировке лимфоидной ткани, регулировании таких адаптивных ответов, как продукция IgA, функция эффекторных и регуляторных Т-клеток. Микробные компоненты также играют важную роль в регуляции врожденных лимфоидных клеток и функций эпителиальных барьеров. Для формирования иммунной системы важна микробиота кишечника, которая может иметь влияние на респираторную микробиоту и ее функцию в легких через ось «кишечник–легкое».

Изменения в кишечной микробиоте или наличие определенных патогенных бактерий в легких в раннем возрасте связаны с повышенным риском развития аллергии. Но несмотря на стремительный рост исследований в этом направлении остаются неясными механизмы, с помощью которых ось «кишечник–легкое» формирует врожденной и приобретенный иммунный ответ. Предстоит детально изучить, как на микробиоту легкого воздействует окружающая среда, диета, инфекции ВДП у здоровых и у пациентов с астмой, детализировать влияние на микробиоту противоастматических препаратов (длительно действующих бета-агонистов, длительно действующих антихолинергиков). Необходимо уточнить, какую роль играют антибиотики при респираторной патологии и могут ли антибиотики, применяемые при респираторных инфекциях, восстановить нарушенный баланс микробиоты легких при астме. Пока неясны механизмы, через которые микробный дисбиоз приводит к утяжелению течения астмы. Отношения между микробиомом и иммунитетом слизистой оболочки могут быть двунаправленными, то есть конкретные виды комменсальных бактерий могут играть как защитную, так и патогенную роль в развитии аллергии/астмы. Доклинические исследования показали, что изменение микробиоты может модулировать глобальный иммунный ответ хозяина, тем самым уменьшая сенсибилизацию и аллергическое воспаление. Ряд исследований, выполненных на экспериментальных моделях и в клинических условиях, показывает, что эффективная стратегия профилактики и лечения аллергии/астмы может быть связана с воздействием на микробиоту, модуляцию ее состава. Некоторые авторы приводят убедительные обоснования для использования перорального введения пробиотиков/пребиотиков в качестве дополнительных лекарств при аллергии/астме, но имеющиеся данные в этой области недостаточны, чтобы рекомендовать их в рутинной практике.

Иммунная система слизистых находится в постоянной связи с огромным разнообразием микробов, присутствующих в организме человека. Открытие новых молекулярных механизмов, обеспечивающих связь между хозяином и микробами, дает нам ключ к пониманию роли микробиома в сохранении респираторного здоровья.

Литература

1. Bunyavanich S., Schadt E. E. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach // J Allergy Clin Immunol. 2015 Jan; 135 (1): 31–42. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.015.
2. EAACI White Book, on Research, Innovation and Quality Care / Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2018.
3. Kary Mullis. The Polymerase Chain Reaction. Nobel Lecture. Dec. 8. 1993. LEX PRIZ NOBEL. The Nobel Prizes. Almquist and Wiksell Int., Stockholm, Sweden.
4. Moraes F., Góes A. A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge

- // Biochem Mol Biol Educ. 2016, May 6; 44 (3): 215–223. DOI: 10.1002/bmb.20952.
5. Methe B. A., Nelson K. E., Pop M. et al. A framework for human microbiome research // *Nature*. 2012, Jun 14; 486 (7402): 215–221. DOI: 10.1038/nature11209.
 6. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature*. 2012, Jun 13; 486 (7402): 207–214. DOI: 10.1038/nature11234.
 7. Jason L. P., Galeb A. A., Curtis H. The healthy human microbiome // *Genome Med*. 2016; 8: 51. Published online 2016. Apr. 27. DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y.
 8. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M., Fraser-Liggett C. M., Knight R., Gordon J. I. The human microbiome project // *Nature*. 2007; 449: 804–810.
 9. Human Microbiome Project: Diversity of Human Microbes Greater Than Previously Predicted. ScienceDaily. Retrieved 8 March 2012.
 10. Human Microbiome Project — Home | NIH Common Fund. commonfund.nih.gov. Retrieved 2018-04-15.
 11. Handelsman J. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms // *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004; 68: 669–685.
 12. Handelsman J., Rondon M. R., Brady S. F., Clardy J., Goodman R. M. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products // *Chem Biol*. 1998, Oct; 5 (10): 245–249.
 13. National Research Council. Committee on Metagenomics C, Functional A. New science of metagenomics: revealing the secrets of our microbial planet. Washington, DC: National Academies Press; 2007.
 14. <http://www.metahit.eu/>.
 15. <http://www.metagenome.ru/>.
 16. Огородова Л. М., Говорун В. М., Федосенко С. В., Карнаушкина М. А., Салтыкова И. В., Алексеев Д. Г., Попенко А. С. Особенности микробиоты кишечника у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (5): 55–61.
 17. Федосенко С. В., Огородова Л. М., Карнаушкина М. А., Куликов Е. С., Деев И. А., & Кириллова Н. А. Роль сообщества микроорганизмов дыхательных путей в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (1): 153–160.
 18. Fillion M. Quantitative Real-time PCR in Applied Microbiology. Caister Academic Press: Canada, 2012. 242 p.
 19. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. 2010; 464: 59–65.
 20. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004, Nov 2; 101 (44): 15718–15723.
 21. Резник Н. Л. Внутренний мир // *Химия и жизнь*. 2013; 8: 8–12.
 22. Marsh R. L., Nelson M. T., Pope C. E. et al. How low can we go? The implications of low bacterial load in respiratory microbiota studies // *Pneumonia (Nathan)*. 2018, Jul 5; 10: 7. DOI: 10.1186/s41479-018-0051-8.
 23. Giavina-Bianchi P., Aun M. V., Takejima P. et al. United airway disease: current perspectives // *J Asthma Allergy*. 2016, May 11; 9: 93–100. DOI: 10.2147/JAA.S81541.
 24. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 // *Allergy*. 2008; 63 (86): 8–16.
 25. Захарова И. Н., Касьянова А. Н., Климов Л. П. и др. Микробиом респираторного тракта: что известно сегодня? // *Педиатрия. Прил. к журн. Consilium medicum*. 2018; 4: 10–17. DOI:10.26442/24138460.2018.4.180129).
 26. Salzano F. A., Marino L., Salzano G. et al. Microbiota Composition and the Integration of Exogenous and Endogenous Signals in Reactive Nasal Inflammation // *J Immunol Res*. 2018, Jun 3; 2018: 2724951. DOI: 10.1155/2018/2724951.
 27. Stokholm J., Blaser M. J., Thorsen J. et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood // *Nat Commun*. 2018 Jan 10; 9 (1): 141. DOI: 10.1038/s41467-017-02573-2.
 28. Lambrecht B. N., Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis // *Nat Immunol*. 2017 Sep 19; 18 (10): 1076–1083. DOI: 10.1038/ni.3829.
 29. Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // *PLoS One*. 2010; 5: e8578.
 30. Bassis C. M., Tang A. L., Young V. B., Pynnonen M. A. The nasal cavity microbiota of healthy adults // *Microbiome*. 2014. Aug 11; 2: 27. DOI: 10.1186/2049-2618-2-27.
 31. Chalermwatanachai T., Velásquez L. C., Bachert C. The microbiome of the upper airways: focus on chronic rhinosinusitis // *World Allergy Organ J*. 2015, Jan 27; 8 (1): 3. DOI: 10.1186/s40413-014-0048-6.
 32. Fazlollahi M., Lee T. D., Andrade J. et al. The nasal microbiome in asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Sep; 142 (3): 834–843. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.020.
 33. Charlson E. S., Bittinger K., Haas A. R. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, Oct 15; 184 (8): 957–63.
 34. Teo S. M., Mok D., Pham K. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development // *Cell Host Microbe*. 2015, May 13; 17(5): 704–15. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.008.
 35. Anderson M., Stokken J., Sanford T. et al. A systematic review of the sinonasal microbiome in chronic rhinosinusitis // *Am J Rhinol Allergy*. 2016, May; 30 (3): 161–166. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4320.
 36. Venkataraman A., Bassis C. M., Beck J. M. et al. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome // *MBio*. 2015; 6: e02284–14.
 37. Bassis C. M., Erb-Downward J. R., Dickson R. P. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals // *MBio*. 2015, Mar 3; 6 (2): e00037. DOI:

- 10.1128/mBio.00037–15.
38. Gleeson K., Egli D. F., Maxwell S. L. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects // *Chest*. 1997; 111: 1266–72.
 39. Segal L. N., Alekseyenko A. V., Clemente J. C. et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation // *Microbiome*. 2013; 1: 19.
 40. Sokolowska M., Frei R., Lunjani N., Akdis C. A., O'Mahony L. Microbiome and asthma // *Asthma Res Pract*. 2018, Jan 5; 4: 1. DOI: 10.1186/s40733–017–0037-y.
 41. Huang Y. J., Nariya S., Harris J. M. et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity // *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 874–884. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.044
 42. Carr T. F., Kraft M. Chronic infection and severe asthma // *Immunol Allergy Clin N Am*. 2016; 36: 483–502. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.010;
 43. Carr T. F., Alkatib R., Kraft M. Microbiome in Mechanisms of Asthma // *Clin Chest Med*. 2019, Mar; 40 (1): 87–96. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.10.006.
 44. Goleva E., Jackson L. P., Harris J. K. et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 1193–1201.
 45. Durack J., Lynch S. V., Nariya S. et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment // *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 63–75, DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.055.
 46. Turturice B. A., McGee H. S., Oliver B. et al. Atopic asthmatic immune phenotypes associated with airway microbiota and airway obstruction // *PLoS One*. 2017, Oct 20; 12 (10): e0184566.
 47. Frati F., Salvatori C., Incorvaia C. et al. The Role of the Microbiome in Asthma: The GutLung Axis // *Int J Mol Sci*. 2018, Dec 30; 20 (1). pii: E123. DOI: 10.3390/ijms20010123.
 48. Mitchell A. B., Glanville A. R. The Human Respiratory Microbiome: Implications and Impact // *Semin Respir Crit Care Med*. 2018, Apr; 39 (2): 199–212. DOI: 10.1055/s-0037–1617441.
 49. Holgate S. T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma // *Allergol Int*. 2008, Mar; 57 (1): 1–10.
 50. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y. et al. Periostin in inflammation and allergy // *Cell Mol Life Sci*. 2017 Dec; 74 (23): 4293–4303. DOI: 10.1007/s00018–017–2648–0.
 51. Doherty T. A. At the bench: understanding group 2 innate lymphoid cells in disease // *J Leukoc Biol*. 2015, Mar; 97 (3): 455–467.
 52. Diefenbach A., Colonna M., Koyasu S. Development, Differentiation, and Diversity of Innate Lymphoid Cells // *Immunity*. 2014, Sep 18; 41(3): 354–365. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.005.
 53. Montaldo E., Vacca P., Vitale C. et al. Human innate lymphoid cells // *Immunology Letters*. 2016; 179: 2–8.
 54. Yazdani R., Sharifi M., Shirvan A. S. et al. Characteristics of innate lymphoid cells (ILCs) and their role in immunological disorders (an update) // *Cell Immunol*. 2015, Nov-Dec; 298 (1–2): 66–76.
 55. Hepworth M. R., Monticelli L. A., Fung T. C. et al. Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria // *Nature*. 2013, Jun 6; 498 (7452): 113–7. DOI: 10.1038/nature12240.
 56. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Удовиченко Е. Н., Перфилова И. А., Кобзев Д. Ю., Михайлова И. Э. Иммунная система слизистых: возможности регуляторного действия пробиотиков // *РАЖ*. 2015; 5: 17–30.
 57. Wang H. T., Anvari S., Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease // *Children (Basel)*. 2019, Feb 5; 6 (2). pii: E24. DOI: 10.3390/children6020024.
 58. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C. A. et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics // *World Allergy Organ J*. 2015, Jan 27; 8 (1): 4.

Н. Г. Астафьева*¹, доктор медицинских наук, профессор

Д. Ю. Кобзев**, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Гамова*, кандидат медицинских наук

И. А. Перфилова*, кандидат медицинских наук

Е. Н. Удовиченко*, кандидат медицинских наук

Л. В. Скучаева*, кандидат медицинских наук

И. Э. Михайлова*

*** ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов**

**** Лидс Тринити университет, Лидс, Великобритания**

¹ Контактная информация: astang@mail.ru

Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье (часть 2)/ Н. Г. Астафьева, Д. Ю. Кобзев, И. В. Гамова, И. А. Перфилова, Е. Н. Удовиченко, Л. В. Скучаева, И. Э. Михайлова
Для цитирования: Лечащий врач № 5/2019; Номера страниц в выпуске: 88-92
Теги: микробиом человека, воспаление, бронхиальная обструкция

