

УДК 579.61:616-092:616.24  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-103-112>

## Микробиота: вклад в канцерогенез и функционирование иммунной системы легких

Буслаев В.Ю.<sup>1</sup>, Минина В.И.<sup>1,2</sup>, Мацкова Л.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ УУХ СО РАН)  
Россия, 650000, г. Кемерово, пр. Советский, 18

<sup>2</sup> Кемеровский государственный университет (КемГУ)  
Россия, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6

<sup>3</sup> Балтийский федеральный университет (БФУ) им. И. Канта  
Россия, 236000, г. Калининград, ул. Университетская, 2

### РЕЗЮМЕ

Микробиота (совокупность бактерий, простейших/архей, грибов, вирусов, обитающих в организме человека) и микробиом (их совокупный геном) являются предметом активных научных исследований. Особый интерес вызывает взаимосвязь изменений состава микробиоты и злокачественной трансформации различных органов. Легкие долгое время считались стерильным органом, однако это представление было пересмотрено благодаря развитию технологий секвенирования нового поколения. Метагеномный подход позволил идентифицировать микроорганизмы на молекулярном уровне в здоровых тканях легкого и в опухолях.

Следующим шагом стало выявление разнообразных аспектов влияния микробиоты на гомеостаз легочной системы и поддержание иммунитета. Анализ результатов исследований микробиоты легочной системы, основанных на секвенировании генов 16SpРНК, позволил установить, что микробиота здоровых легких представлена в основном бактериями, принадлежащими к типам *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Fusobacteria*. При развитии рака легкого отмечено значительное повышение численности бактерий определенных родов и в целом снижение разнообразия микробиоты. Дисбиоз способствует активному размножению патогенов и развитию негативных состояний легочной системы. Установлено, что в норме легочная микробиота обеспечивает устойчивость к заселению легких болезнетворными микроорганизмами и играет важную роль в обеспечении сбалансированного иммунного ответа в данных органах.

**Ключевые слова:** метагеномика, микробиота, легкие, рак легкого, 16SpРНК, иммунитет

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Исследование поддержано государственным заданием на 2019–2021 гг. (проект № 0352-2019-0011).

**Для цитирования:** Буслаев В.Ю., Минина В.И., Мацкова Л.В. Микробиота: вклад в канцерогенез и функционирование иммунной системы легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):103–112. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-103-112>.

✉ Буслаев Владислав Юрьевич, [vladislabus2358@yandex.ru](mailto:vladislabus2358@yandex.ru)

## Microbiota: its contribution to carcinogenesis and immunity in the lungs

Buslaev V.Yu.<sup>1</sup>, Minina V.I.<sup>1,2</sup>, Matskova L.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> The Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (FRC CCC SB RAS)

18, Sovietskiiy Str., Kemerovo, 650000, Russian Federation

<sup>2</sup> Kemerovo State University (KemSU)

6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650000, Russian Federation

<sup>3</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University (IKBFU)

2, Universitetskaya Str., Kaliningrad, 236000, Russian Federation

### ABSTRACT

Microbiota (an assembly of bacteria, protists / archaea, fungi, and viruses inhabiting a human body) is currently of great interest for science. It is determined by an association between changes in microbiota composition and malignant transformation in different organs. Lungs have long been considered sterile or free from bacteria; however, due to development of next-generation sequencing, this statement has been reconsidered. The metagenomic approach allowed to identify microorganisms at molecular level both in healthy lung tissues and in malignant ones.

The next stage of research is investigation of the effects of microbiota on homeostasis and immune stability in the lungs. The analysis of lung microbiota based on 16S rRNA gene sequencing revealed that microbiota of healthy lungs is mainly presented by bacteria of the phyla *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, and *Fusobacteria*. In lung cancer, an increase in the number of bacteria of some certain genera and a decrease in microbiota diversity on the whole are noted. Dysbiosis facilitates reproduction of pathogens and development of lung diseases. It was detected that under normal conditions, microbiota maintains resistance of the lungs to bacterial colonization and plays a crucial role in providing a balanced immune response in this organ.

**Keywords:** metagenomics, microbiota, lungs, lung cancer, 16S rRNA, immunity

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was funded by the state assignment for 2019–2021 (project No. 0352-2019-0011).

**For citation:** Buslaev V.Yu., Minina V.I., Matskova L.V. Microbiota: its contribution to carcinogenesis and immunity in the lungs. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):103–112. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-103-112>.

## ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) в настоящее время признан одной из самых распространенных причин смерти от онкологических заболеваний как для мужчин, так и для женщин. Пятилетний рубеж продолжительности жизни после установления диагноза проходят менее 20% заболевших [1]. В настоящее время пришло понимание того, что легкие не являются стерильным органом, свободным от микроорганизмов. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что микробиота легких оказывает влияние на гомеостаз респираторной системы человека и играет роль в развитии РЛ или в появлении метастазов в легких как следствие первичного рака других органов. Дисбиоз микробиоты легких влияет на

риск развития рака на нескольких уровнях, например, вызывая хроническое воспаление или активацию онкогенов. Исследование того, как микроорганизмы, обитающие в нижней части респираторной системы человека, могут влиять на развитие РЛ и эффективность терапии, может быть ключевым при оценке риска возникновения и выработке стратегии терапии патологии.

Совокупность микроорганизмов (бактерий, простейших/архей, грибов, вирусов, протистов/ protozoa), обитающих в организме человека, обозначается термином «микробиота», их совокупный геном – как «микробиом» [2, 3]. В настоящее время активно исследуется связь микробиоты и онкозаболеваний. Большинство экспериментальных работ посвящено выявлению патологических свойств

бактерий. Например, бактериальные токсины могут нарушать клеточный цикл, препятствуя синтезу белков, ответственных за репарацию ДНК, клеточное деление и апоптоз. Бактерии влияют на эффективность иммунотерапии и развитие реакций иммунитета организма-хозяина, направленных против раковых клеток [4].

До недавнего времени бактерии в составе легкого было невозможно исследовать обычными методами культивирования. Благодаря современной технологии NGS-секвенирования бактерии эффективно детектируются на уровне ДНК [5–9]. Эта методика позволила идентифицировать микроорганизмы на молекулярном уровне в составе сложных биологических образцов. В зависимости от того, представители какого царства являются целью исследования, используются праймеры, специфичные к консервативным участкам геномов: 16S рРНК и 18S рРНК для бактерий и архей, ITS1-ITS2 – для грибов, V4–V9 участки 18S рРНК – для протистов. Для идентификации вирусов используют метод дробовика (shotgun) после предварительного выделения вирусных частиц [10]. Комбинация традиционных и новых методов анализа, секвенирование 16S рРНК и матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация, успехи биоинформатического анализа данных крупных репозиторий позволили за последние пять лет выполнить анализ полногеномных последовательностей микроорганизмов и идентификацию новых видов [11]. Интересно, что традиционное культивирование оказалось более эффективным при установлении видов рода *Mycobacterium* [12].

Многие аспекты влияния микробиоты на гомеостаз легочной системы и поддержании иммунитета были и остаются предметом научных дискуссий. Целью данного обзора стало обобщение результатов исследований, оценивавших вклад микробиоты в функционирование иммунной системы и развитие рака легкого (РЛ), опубликованных за последние 10 лет.

## МИКРОБИОТА ЗДОРОВЫХ ЛЕГКИХ

Бактерии, колонизирующие организм человека, принадлежат в основном к типам *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Cyanobacteria* [13–16]. В настоящее время определено, что численности бактериальных и человеческих клеток равны в организме человека. Количество бактерий, населяющих здоровые легкие человека, оценивается от сотен тысяч до сотен миллионов на 1 мл объема легких [17].

Получено достаточное количество сведений о характеристиках микробиоты легочной системы

в зависимости от определенных физиологических состояний организма-хозяина. Отмечено, что функциональная стабильность обеспечивается бактериальными таксонами, которые составляют «здоровую микробиоту». Таким образом, в нормальных условиях наибольшей численностью характеризуются типы *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* и *Bacteroidetes* [18, 19]. Также к ним относятся роды *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, населяющие респираторный тракт. *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*, как правило, доминируют в составе здоровых легких [20, 21]. Однако следует отметить, что при изменении определенных условий некоторые из перечисленных таксонов могут выполнять деструктивные функции. В целом при отсутствии болезненных состояний в области легких не наблюдается пространственных различий состава микробиоты.

У большинства здоровых людей в микробиоте легких обнаруживаются также комменсалы ротовой полости из родов *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, вероятно, вследствие заглатывания содержимого глотки, хотя эти бактерии наблюдаются не у всех здоровых людей [22, 23]. Микробиоту легких различают также на пневмотипы согласно количественным и качественным характеристикам отдельных таксонов. К первой группе относят микробиом с высоким содержанием бактерий, обогащенный представителями из ротовой полости, такими как *Prevotella* и *Veillonella* (supraglottic predominant taxa, SPT-пневмотип). Ко второй группе относят микробиом с низким содержанием *Prevotella* и *Veillonella* и следовыми количествами бактерий из окружающей среды (таких как *Acidocella* и *Pseudomonas*) – преобладающий базовый пневмотип (background predominant taxa, BPT-пневмотип). Показано, что SPT-пневмотип соответствует локальному иммунному ответу, опосредованному хелперными Th17-клетками. Функционирование именно такого ответа определяет иммунный статус в норме и патологии [24]. Соответствие пневмотипов с риском развития патологий легких в настоящее время активно исследуется. Есть работы, в которых утверждается, что микробиота здоровых легких отличается от микробиоты ротовой полости и других частей респираторной системы и состоит в основном (до 60%) из *Proteobacteria*.

## МИКРОБИОТА ЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Злокачественная трансформация при РЛ способствует структурным изменениям состава микробиоты. У пациентов с РЛ рода *Actinomyces* и

*Peptostreptococcus* наиболее часто детектируются в нижних дыхательных путях. Патогенез также ассоциирован с активностью бактерий ротовой полости (*Streptococcus* и *Wechsler*), которые участвуют в запуске сигнальных путей ERK и PI3K. Инфекционные процессы *Mycobacterium tuberculosis* и *Helicobacter pylori*, сопряженные с воспалением, усиливают онкогенез [25–27]. *Eubacterium xylanophilum*, *Eubacterium eligens* и *Clostridium* также способствуют наиболее острому течению РЛ, их повышенная численность ассоциирована с развитием его мелкоклеточной формы. Определенные таксоны (*Acidovorax*) помимо онкологических патологий также могут участвовать в развитии других заболеваний легкого. В составе дыхательных путей представители *Propionibacterium* способствуют развитию легкой формы РЛ, однако на примере лабораторных мышей был показан их противоопухолевый потенциал [28]. Таким образом, в настоящее время накоплено достаточное количество сведений о гипотетическом влиянии респираторной микробиоты на развитие РЛ [29]. В составе микробиоты легких при РЛ наиболее часто детектируют-

ся типы *Firmicutes* и *TM7*, а также роды *Eillonella*, *Megasphaera*, *Atopobium* и *Selenomonas*. *Atopobium* и *Selenomonas* обуславливают развитие онкогенных процессов более мягкой степени, *Megasphaera* способствует развитию острого течения РЛ. Представители данного таксона наряду с *Veillonella* могут активно использоваться как специфические биомаркеры РЛ для диагностики и терапии данной патологии. При применении бронхоальвеолярного лаважа в качестве материала для исследования, роды *Filifactor* и *Treponema* определены как достоверные маркеры развития РЛ [30]. Численность представителей типа *TM7* повышена при хронической обструктивной болезни легких, а также при РЛ, что указывает на возможность развития онкогенных процессов при усилении воспаления.

В результате метагеномных исследований РЛ с использованием разнообразного материала в сочетании с определенными условиями отмечено значительное повышение частоты определенных таксонов бактериальной микробиоты и одновременно снижение ее разнообразия (таблица).

Таблица

Бактериальные сообщества, обнаруженные у пациентов с РЛ			
Бактерии	Число образцов	Тип образца	Источник
<i>H. influenzae</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i>	216	Бронхоальвеолярная эндоскопия	[31]
<i>Granulicatella</i> <i>Abiothrophia</i> <i>Streptococcus</i>	16	Образцы мокроты	[35]
<i>Granulicatella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Mycobacterium</i>	10	Образцы мокроты	[36]
<i>Acidovorax</i>	176	Ткань легких	[38]
<i>Brevundimonas</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Propionibacterium</i>	103	Бронхоальвеолярный лаваж	[39]
<i>Lactobacillus rossiae</i> , <i>Bacteroides pyogenes</i> , <i>Paenibacillus odorifer</i> , <i>Pseudomonas entomophila</i> , <i>Magnetospirillum gruphiwaldense</i>	47	Бронхоальвеолярный лаваж	[41]

Изучение материала бронхиальной эндоскопии позволило оценить патогенные свойства грамм-отрицательных *H. influenzae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* и грамм-положительных *Mycobacteria* [31]. В другой работе с использованием бронхоальвеолярного лаважа S.H. Le и соавт. установили повышение численности родов *Veillonella* и *Megasphaera* при РЛ [32]. В настоящее время нет однозначного понимания роли бактерий *Streptococcus* и *Staphylococcus* в канцерогенезе РЛ. Это может быть связано с трудностями идентификации остальных бактерий или с тем, что такие бактерии могут играть разную роль в

зависимости от множества условий. На расхождения в данных могут влиять особенности образа жизни, специфика загрязнения окружающей среды (например, использование угля для отопления), курение, особенности забора материала для анализа и другие факторы [33]. Следует отметить, что для представителей *Streptococcus* характерно повышение в опухолях легкого [34].

Известно, что воздействие химических поллютантов, в частности полициклических ароматических углеводородов, повышает риск развития РЛ. В исследовании H.D. Hosgood и соавт. было проведе-

но тестирование состава микробиоты у некурящих женщин, использовавших уголь в качестве топлива в домашних условиях. В материале мокроты обнаружено повышенное содержание родов *Granulicatella*, *Abiothrophia* и *Streptococcus* [35]. Повышение численности *Granulicatella* (*Granulicatella adiacens*) связано с прогрессированием развития РЛ [36].

Курение может многократно усиливать риск формирования РЛ. В настоящее время накоплено множество данных о молекулярных механизмах

действия табачного дыма. Курение может способствовать развитию дисбиоза в разных частях организма, вызывая возникновение многих заболеваний (астма, хроническая обструктивная болезнь легких, РЛ) [37]. Табачный дым напрямую взаимодействует с эпителием дыхательных путей и способствует нарушению иммунологических барьеров. В результате происходит изменение таксономического состава и филогенетического разнообразия легочной микробиоты (рис. 1).



Рис. 1. Развитие дисбиоза микробиоты

Для понимания роли микробиоты в данном случае важно учитывать вариабельность процентного содержания *Firmicutes/Bacteroidetes* у некурящих и курящих пациентов.

В контексте исследований микробиоты при развитии РЛ была также выдвинута гипотеза о синергическом эффекте соматических мутаций в молекуле ДНК и нарушения барьерной функции эпителия при курении. С этой целью проведено исследование влияния мутаций в гене *TP53* на изменения состава легочной микробиоты при РЛ [38]. Первоначально при сопоставлении материала опухолевых тканей с нормальными было отмечено повышение численности *Proteobacteria* и понижение *Firmicutes*. Наличие родов *Acidovorax*, *Ruminococcus*, *Oscillospira*, *Duganella*, *Ensifer*, *Rhizobium* связано с курением. В частности, представители *Acidovorax* были наиболее часто встречающимися таксонами у курильщиков. Была выявлена ассоциация бактерий рода *Acidovorax* с развитием РЛ при условии наличия мутаций в гене *TP53*.

Важным является вопрос о различиях микробиоты в зависимости от гистопатологического типа РЛ. S. Gomes и соавт. обнаружили увеличение процентного содержания таксонов *Brevundimonas*,

*Acinetobacter* и *Propionibacterium* у пациентов с аденокарциномой легкого [39]. Присутствие *Enterobacter* было характерно для плоскоклеточного РЛ. Развитие немелкоклеточной формы РЛ также может сопровождаться повышением активности компонентов кишечной микробиоты. В одном из исследований бактерии рода *Phascolarctobacterium* имели наибольшую ассоциацию с развитием плоскоклеточного РЛ [40]. Обнаруженные в данном исследовании виды *Phascolarctobacterium faecium* и *Phascolarctobacterium succinatutens*, в свою очередь, относятся к компонентам микробиоты желудочно-кишечного тракта. Несмотря на наличие своих уникальных свойств, легочная микрофлора опухолей может иметь сходство со здоровыми тканями. В то же время для немелкоклеточной формы РЛ отмечено присутствие таких редких бактериальных видов, как *Lactobacillus rossiae*, *Bacteroides pyogenes*, *Paenibacillus odorifer*, *Pseudomonas entomophila* и *Magnetospirillum gruphiwaldense* [41].

Пациенты с РЛ наиболее часто характеризуются понижением альфа-разнообразия легочной микробиоты [42]. Подобное явление наблюдается при анализе аденокарциномы легкого [43]. Относительно бета-разнообразия существуют сведения об отсут-

ствии различий между опухолевыми и нормальными тканями. При оценке общего разнообразия микробиоты у пациентов также отмечено повышение индекса Шеннона при сопоставлении со здоровыми индивидами.

## МИКРОБИОТА И ИММУННАЯ СИСТЕМА ЛЕГКИХ

Исследования последних десяти лет показали, что микробиота легких обеспечивает устойчивость к заселению данных органов патогенными микроорганизмами и играет важную роль в обеспечении сбалансированного иммунного ответа в них. С воз-

растом меняется состав микробиоты легких и характер взаимоотношений микробиоты с иммунной системой человека, вероятно, вследствие влияния окружающей среды. Эволюция этих взаимоотношений приводит к развитию регуляторных процессов, которые определяют невосприимчивость к собственным антигенам и к неопасным агентам и обеспечивают удаление патогенов и трансформированных клеток [44].

Патогенез многих заболеваний в большой степени может определяться характером взаимодействий сообществ микроорганизмов из разных экологических ниш человеческого организма (рис. 2).



Рис. 2. Взаимодействие сообществ микробиоты из разных экологических ниш организма-хозяина

Взаимодействие компонентов микробиоты из разных частей организма происходит при условии циркуляции продуктов метаболизма, провоспалительных цитокинов и других сигнальных молекул. Важным свойством является бактериальная транслокация, которая выражается в смене бактериями ниш для своего обитания. В этой связи были сформулированы гипотезы о наличии «осей» взаимодействий сообществ микроорганизмов. К ним относятся оси «микробиота–мозг–кишечник», «микробиота–кишечник–печень», а также «микробиота–кишечник–кожа» [45–47]. Несмотря на то, что подобные гипотезы во многом противоречивы, тем не менее они раскрывают некоторые особенности влияния микробиоты на физиологические процессы. Развитие подобных событий главным образом связано с активацией механизмов врожденного и приобретенного иммунитета.

Легочная микробиота находится в тесном взаимодействии с другими нишами организма-хозяина. По этой причине развитие заболеваний легочной системы может определяться нарушением стабиль-

ности состава кишечной микробиоты. Микробиота легких и кишечника в настоящее время рассматривается как «функционирующие вместе», опровергая предыдущие представления о наличии «барьера» между ними. Микробиота кишечника стимулирует продуцирование различных регуляторных цитокинов, созревание Т- и В-клеток, что обеспечивает усиление защиты слизистой оболочки. Этот эффект не только сохраняется в кишечнике, но и распространяется на другие поверхности слизистой оболочки посредством лимфатической и кроветворной систем, влияя на иммунный ответ в удаленных органах [48].

Кишечные бактерии участвуют в синтезе биологически активных молекул (в основном короткоцепочечных жирных кислот и витаминов), обеспечивающих снижение воспалительных процессов. В частности, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* экспрессируют противовоспалительный интерлейкин 10 (ИЛ-10), а также ингибитор ИЛ-12, что может останавливать тяжелое течение аллергической астмы. Поскольку процессы злокачественной трансформации сопряжены с воспалением,

ингибирующие свойства, реализуемые бактериями *Faecalibacterium prausnitzii*, могут обладать терапевтическими эффектами относительно развития РЛ. Данная особенность была продемонстрирована на примере раковой клеточной линии A549 при снижении экспрессии провоспалительных факторов (ИЛ-1, TGF- $\beta$ 2, ИЛ-1RA) [49]. По результатам данных исследований становится возможным формирование гипотезы «микробиота–кишечник–легкие» для раскрытия этиологии заболеваний легочной системы.

Наиболее вероятными механизмами взаимосвязи кишечной микробиоты с микроорганизмами легких являются микроаспирация и аспирация. Продукты метаболизма бактерий желудочно-кишечного тракта могут влиять на интенсивность дифференцировки компонентов специфического иммунитета: наивных Т-клеток, Т-регуляторных клеток (T-reg), а также Т-хэлперов 17-го типа (Th17) [50]. В результате происходит усиление иммунологического ответа и системного воспаления, что отражает механизмы влияния микробиоты на гомеостаз адаптивного иммунитета при развитии заболеваний. Существуют также способы передачи сигналов от желудочно-кишечного тракта к легочной системе через кровоток, что может влиять на стабильность состава микробиоты респираторного тракта [51]. Необходимо дальнейшее проведение дополнительных исследований для подтверждения этих гипотетических механизмов.

Исходя из метагеномных исследований, проявление аномальной активности иммунитета происходит по причине снижения численности комменсальных бактерий, выполняющих полезные для организма свойства. Размножение и активность патогенов, напротив, усиливаются: представители *Gammaproteobacteria* используют побочные продукты воспалительных реакций для своего роста [52]. При исследовании особенностей состава микробиоты нижних дыхательных путей стало очевидным, что патогенетические процессы во многом связаны с понижением численности *Bacteroidetes* в составе «здоровой микробиоты» и сдвигом в сторону распространения *Gammaproteobacteria*. Экспериментальные работы, проведенные на людях и лабораторных животных, позволили определить представителей данного таксона как легочных патогенов [53].

В составе легочной системы альвеолярные макрофаги и резидентные дендритные клетки, а также другие компоненты иммунитета играют роль первичного барьера для патогенных микроорганизмов. Они выступают в качестве важных медиаторов гомеостаза иммунных реакций в составе легкого и активируются только при условии стимуляции со сторо-

ны вредоносных бактерий. Макрофаги и дендриты стимулируют деление компонентов Т-клеточного звена (T-reg), участвующих в реализации реакций специфического (приобретенного) иммунитета. Кроме того, их важной особенностью является способность к секреции сигнальных молекул: простагландина E2, фактора роста опухоли TGF- $\beta$  и ИЛ-10, что способствует сохранению состояния гомеостаза [54]. Выполняя функции антиген-презентирующих клеток, альвеолярные макрофаги, дендритные клетки, а также клетки легочного эпителия обеспечивают распознавание патогенных компонентов (главным образом микробного происхождения) через систему паттерн-распознающих рецепторов (PRR-pattern recognition receptors). Результатом активации этих рецепторов является последующая экспрессия генов сигнальных молекул.

Важными эффекторами и регуляторами врожденного иммунного ответа на инфекции легочной системы являются  $\gamma\delta$ Т клетки [55]. Показано, что вдыхание неопасных бактерий, которые не вызывают дисбиоз или инфекции, вызывает активацию этих клеток, что предотвращает развитие аномальной воспалительной реакции. Эти клетки также играют защитную роль против аллергии [56–58]. На примере лабораторных мышей показано, что колонизация респираторных путей у новорожденных определенными штаммами бактерий защищает от чрезмерной аллергической воспалительной реакции в респираторных путях [59–61]. Эти и другие работы убедительно показывают, что контакт организма-хозяина с микроорганизмами на ранних этапах развития является необходимым условием для формирования полноценной функциональной иммунной системы легких [62].

Таким образом, формирование РЛ вследствие изменений в микробиоте легких может быть обусловлено либо повышенной чувствительностью иммунной системы, ведущей к хроническим воспалениям, либо нарушенным механизмом отслеживания присутствия патогенных микроорганизмов. В некоторых случаях «здоровая» микробиота может способствовать созданию окружения, благоприятствующего злокачественной трансформации клеток легочной ткани. Например, некоторые бактерии могут способствовать колонизации легочной ткани метастазирующими раковыми клетками. Показано, что местное применение антибиотиков уменьшает образование метастазов, и этот эффект ассоциируется с модулированием иммунного ответа. Это также говорит о том, что следует с осторожностью подходить к использованию бактерий в качестве терапевтических инструментов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в выявлении особенностей микробиоты человека, технология имеет некоторые ограничения. Например, метод позволяет идентифицировать микроорганизмы в основном только на уровне рода, так как доступен анализ коротких последовательностей бактериальных геномов. В качестве альтернативы в настоящее время разработан метод прочтения полных геномов, который позволяет идентифицировать составляющие микробиоты на уровне вида. Несмотря на достоинства обоих подходов, они дают возможность идентифицировать только доминирующие виды популяции.

Принимая во внимание тот факт, что легкие постоянно подвергаются влиянию микроорганизмов из верхних отделов респираторной системы и внешней среды, можно предположить, что микроорганизмы, благоприятствующие нормальному состоянию организма человека, в определенных обстоятельствах могут способствовать развитию онкогенной трансформации клеток или других патологий. Информация о динамических изменениях микробиоты легких и влиянии на эти процессы внешних факторов, несомненно, будет способствовать лучшему пониманию этиологии РЛ, выявлению новых мишеней для терапии, поможет создать новые иммунотерапевтические подходы для лечения патологий легких.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2018;144(8):1941–1953. DOI: 10.1002/ijc.31937.
2. Ursell L.K., Metcalf J.L., Parfrey L.W., Knight R. Defining the human microbiome. *Nature Reviews*. 2012;70(1):38–44. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x.
3. Cho I., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews. Genetics*. 2012;13(4):260–270. DOI: 10.1038/nrg3182.
4. Apopa P.L., Alley L., Penney R.B., Arnaoutakis K., Steliga M.A., Jeffus S. et al. PARP1 is up regulated in non-small cell lung cancer tissues in the presence of the cyanobacterial toxin microcystin. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:1757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01757.
5. Pichler M., Coskun O.K., Ortega A.S., Conci N., Wörheide G., Vargas S. et al. A 16S rRNA gene sequencing and analysis protocol for the Illumina MiniSeq platform. *Microbiology Open*. 2018;7(6):e00611. DOI: 10.1002/mbo3.611.
6. Lagier J.C., Dubourg G., Million M., Cadoret F., Bilen M., Fenollar F. et al. Culturing the human microbiota and culturomics. *Nature Reviews. Microbiology*. 2018;16:540–550. DOI: 10.1038/s41579-018-0041-0.
7. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K., Freeman C.M., McCloskey L., Schmidt L.A. et al. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One*. 2011;6(2):e16384–e16396. DOI: 10.1371/journal.pone.0016384.
8. Beck J.M., Young V.B., Huffnagle G.B. The microbiome of the lung. *Translational Research*. 2012;160(4):258–266. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.02.005.
9. Dickson R.P., Huffnagle G.B. The lung microbiome: new principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLoS Pathog*. 2015;11(7):e1004923–e1004928. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004923.
10. Mori H., Maruyama T., Yano M., Yamada T., Kurokawa K. VITCOMIC2: visualization tool for the phylogenetic composition of microbial communities based on 16S rRNA gene amplicons and metagenomic shotgun sequencing. *BMC Systems Biology*. 2018;12(2):30–42. DOI: 10.1186/s12918-018-0545-2.
11. Norman J.M., Handley S.A., Virgin H.W. Kingdom-agnostic metagenomic sand the importance of complete characterization of enteric microbial communities. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1459–1469. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.001.
12. Sulaiman I., Wu B.G., Li Y., Scott A.S., Malecha P., Scaglione B. et al. Evaluation of the airway microbiome in nontuberculous mycobacteria disease. *The European Respiratory Journal*. 2018;52(4):1800810–1800822. DOI: 10.1183/13993003.00810-2018.
13. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н., Скучаева Л.В., Михайлова И.Э. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье. *Лечащий врач*. 2019;5:88–92.
14. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591.
15. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nature Reviews. Microbiology*. 2011;9(4):244–253. DOI: 10.1038/nrmicro2537.
16. Frank D.N., Feazel L.M., Bessesen M.T., Price C.S., Janoff E.N., Pace N.R. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One*. 2010;5(5):e10598. DOI: 10.1371/journal.pone.0010598.
17. Charlson E.S., Diamond J.M., Bittinger K., Fitzgerald A.S., Yadav A., Haas A.R. et al. Lung-enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(6):536–545. DOI: 10.1164/rccm.201204-0693OC.
18. Segal L.N., Alekseyenko A.V., Clemente J.C., Kulkarni R., Wu B. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*. 2013;1(1):1–19. DOI: 10.1186/2049-2618-1-19.
19. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K., Curtis J.L. et al. Lung HIV Microbiome Project. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;187(10):1067–1075. DOI: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
20. Blainey P.C., Milla C.E., Cornfield D.N., Quake S.R. Quantitative analysis of the human airway microbial

- ecology reveals a pervasive signature for cystic fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 2012;4(153):1–22. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004458.
21. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Beck J.M., Huffnagle G.B., Curtis J.L. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Annals ATS.* 2015;12(6):821–830. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-029OC.
  22. Liu H.X., Tao L.-L., Zhang J., Zhu Y.-G., Zheng Y., Liu D. et al. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects. *International Journal of Cancer.* 2018;142(4):769–778. DOI: 10.1002/ijc.31098.
  23. Tsay J.J., Wu B.G., Badri M.H., Clemente J.C., Shen N., Meyn P. et al. Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2018;198(9):1188–1198. DOI: 10.1164/rccm.201710-2118OC.
  24. Segal L.N., Clemente J.C., Tsay J.-C., Koralov S.B., Keller B.C., Wu B.G. et al. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. *Nature Microbiology.* 2016;1:16031. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.31.
  25. Park S.K., Cho L.Y., Yang J.J., Park B., Chang S.H., Lee K.-S. et al. Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case-control study. *Lung Cancer.* 2010;68(1):20–26. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.05.017.
  26. Deng B., Li Y., Zhang Y., Bai L., Yang P. Helicobacter pylori infection and lung cancer: a review of an emerging hypothesis. *Carcinogenesis.* 2013;34(6):1189–1195. DOI: 10.1093/carcin/bgt114.
  27. Fol M., Koziński P., Kulesza J., Białecki P., Druszczyńska M. Dual nature of relationship between mycobacteria and cancer. *IJMS.* 2021;22(15):8332. DOI: 10.3390/ijms22158332.
  28. Talib W.H., Saleh S. *Propionibacterium anches* augments antitumor, anti-angiogenesis and immunomodulatory effects of melatonin on breast cancer implanted in mice. *PLoS One.* 2015;10(4):1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0124384.
  29. Wang D., Cheng J., Zhang J., Zhou F., He X., Shi Y. et al. The role of respiratory microbiota in lung cancer. *International Journal of Biological Sciences.* 2021;17(13):3646–3658. DOI: 10.7150/ijbs.51376.
  30. Wang K., Huang Y., Zhang Z., Liao J., Ding Y., Fang X. et al. A Preliminary Study of Microbiota Diversity in Saliva and Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Primary Bronchogenic Carcinoma. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:2819–2834. DOI: 10.12659/MSM.915332.
  31. Laroumagne S., Salinas-Pineda A., Hermant C., Murrin M., Gourrand P.-A., Do C. et al. Incidence and characteristics of bronchial colonization in-patient with lung cancer: a retrospective study of 388 cases. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2011;28(3):328–335. DOI: 10.1016/j.rmr.2010.05.020.
  32. Le S.H., Sung J.Y., Yong D., Chun J., Kim S.Y., Song J.H. et al. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. *Lung Cancer.* 2016;102:89–95. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.10.016.
  33. Urbaniak C., Gloor G.B., Brackstone M., Scott L., Tangney M., Reid G. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer. *Applied and Environmental Microbiology.* 2016; 82(16):5039–5048. DOI: 10.1128/AEM.01235-16.
  34. Liu H.X., Tao L.L., Zhang J., Zhu Y.-G., Zheng Y., Liu D. et al. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects: Lower airway microbiome and lung cancer. *Int. J. Cancer.* 2018;142(4):769–778. DOI: 10.1002/ijc.31098.
  35. Hosgood H.D., Sapkota A.R., Rothman N., Rohan T., Hu W., Xu J. et al. The potential role of lung microbiota in lung cancer attributed to household coal burning exposures. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 2014; 55(8):643–651. DOI: 10.1002/em.21878.
  36. Cameron S.J.S., Lewis K.E., Huws S.A., Hegarty M.J., Lewis P.D., Pachebat J.A. et al. A pilot study using metagenomic sequencing of the sputum microbiome suggests potential bacterial biomarkers for lung cancer. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177062. DOI: 10.1371/journal.pone.0177062.
  37. Huang C., Shi G. Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases. *J. Transl. Med.* 2019;17(1):225. DOI: 10.1186/s12967-019-1971-7.
  38. Greathouse K.L., White J.R., Vargas A.J., Bliskovsky V.V., Beck J.A., von Muhlinen N. et al. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer. *Genome Biology.* 2018;19(1):123–139. DOI: 10.1186/s13059-018-1501-6.
  39. Gomes S., Cavadas B., Ferreira J.C. et al. Profiling of lung microbiota discloses differences in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Sci. Rep.* 2019;9(1):12838. DOI: 10.1038/s41598-019-49195-w.
  40. Dumont-Leblond N., Veillette M., Racine C., Joubert P., Duchaine C. Non-small cell lung cancer microbiota characterization: Prevalence of enteric and potentially pathogenic bacteria in cancer tissues. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249832. DOI: 10.1371/journal.pone.0249832.
  41. Zheng L., Sun R., Zhu Y., Li Z., She X., Jian X. et al. Lung microbiome alterations in NSCLC patients. *Sci. Rep.* 2021;11(1):11736–11747. DOI: 10.1038/s41598-021-91195-2.
  42. Druzhinin V.G., Matskova L.V., Demenkov P.S., Baranova E.D., Volobaev V.P., Minina V.I. et al. Taxonomic diversity of sputum microbiome in lung cancer patients and its relationship with chromosomal aberrations in blood lymphocytes. *Sci. Rep.* 2020;10(1):9681–9684. DOI: 10.1038/s41598-020-66654-x.
  43. Ma Y., Qiu M., Wang S., Meng S., Yang F., Jiang G. Distinct tumor bacterial microbiome in lung adenocarcinomas manifested as radiological subsolid nodules. *Translational Oncology.* 2021;14(6):101050. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101050.
  44. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
  45. Quigley E.M.M. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017;17(12):94–103. DOI: 10.1007/s11910-017-0802-6.
  46. Arab J.P., Martin-Mateos R.M., Shah V.H. Gut–liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg.

- Hepatol. Int.* 2018;12(S1):24–33. DOI: 10.1007/s12072-017-9798-x.
47. Salem I., Ramser A., Isham N., Ghannoum M.A. The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis. *Front. Microbiol.* 2018;9:1459. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01459.
48. Багиров Н.С., Петухов И.Н., Дмитриев Н.В., Григорьевская З.В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. *Злокачественные опухоли.* 2018;3s1:56–69. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69.
49. Jafari B., Khavari Nejad R.A., Vaziri F., Siadat S.D. Evaluation of the effects of extracellular vesicles derived from *Faecalibacterium prausnitzii* on lung cancer cell line. *Biologia.* 2019;74(7):889–898. DOI: 10.2478/s11756-019-00229-8.
50. Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature.* 2016;535(7610):75–84. DOI: 10.1038/nature18848.
51. Ubags N.D.J., Marsland B.J. Mechanistic insight into the function of the microbiome in lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2017;50(3):1602467–1602479. DOI: 10.1183/13993003.02467-2016.
52. 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.
53. Scales B.S., Dickson R.P., Huffnagle G.B. A tale of two sites: how inflammation can reshape the microbiomes of the gut and lungs. *J. Leukoc. Biol.* 2016;100(5):943–950. DOI: 10.1189/jlb.3MR0316-106R.
54. Suuring M., Moreau A. Regulatory macrophages and tolerogenic dendritic cells in myeloid regulatory cell-based therapies. *IJMS.* 2021;22(15):7970–7997. DOI: 10.3390/ijms22157970.
55. Nanno M., Shiohara T., Yamamoto H., Kawakami K., Ishikawa H. Gammadelta T cells: firefighters or fire boosters in the front lines of inflammatory responses. *Immunological Reviews.* 2007;215:103–113. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2006.00474.x.
56. Nembrini C., Sichelstiel A., Kisielow J., Kurrer M., Kopf M., Marsland B.J. Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism. *Thorax.* 2011;66(9):755–763. DOI: 10.1136/thx.2010.152512.
57. Ege M.J., Mayer M., Normand A.C., Genuneit J., Cookson W.O.C.M., Braun-Fahrlander C. et al. 22 Study Group. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *The New England Journal of Medicine.* 2011;364(8):701–709. DOI: 10.1056/NEJMoa1007302.
58. Stein M.M., Hrusch C.L., Gozdz J., Igartua C., Pivniouk V., Murray S.E. et al. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *The New England Journal of Medicine.* 2016;375(5):411–421. DOI: 10.1056/NEJMoa1508749.
59. Remot A., Descamps D., Noordine M.L., Boukadiri A., Mathieu E., Robert V. et al. Bacteria isolated from lung modulate asthma susceptibility in mice. *The ISME Journal.* 2017;11(5):1061–1074. DOI: 10.1038/ismej.2016.181.
60. Gollwitzer E.S., Saglani S., Trompette A., Yadava K., Sherburn R., McCoy K.D. et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nature Medicine.* 2014;20(6):642–647. DOI: 10.1038/nm.3568.
61. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K., Gras D., Deswarte K., Ege M.J. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science.* 2015;349(6252):1106–1110. DOI: 10.1126/science.aac6623.
62. Захарова И.Н., Касьянова А.Н., Климов Л.Я. Курьянинова В.А., Симакова М.А., Дедикова О.В. 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.

## Информация об авторах

**Буслаев Владислав Юрьевич** – аспирант, инженер-технолог, ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово, vladislasbus2358@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5566-5323>

**Минина Варвара Ивановна** – д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой генетики и фундаментальной медицины, КемГУ, г. Кемерово, vminina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3485-9123>

**Мацкова Людмила Валентиновна** – д-р биол. наук, профессор-исследователь, отдел микробиологии и биотехнологии, Институт живых систем, БФУ им. И. Канта, г. Калининград, liudmila.matskova@ki.se, <http://orcid.org/0000-0002-3174-1560>

✉ **Буслаев Владислав Юрьевич**, vladislasbus2358@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.01.2022;  
одобрена после рецензирования 04.03.2022;  
принята к публикации 19.03.2022