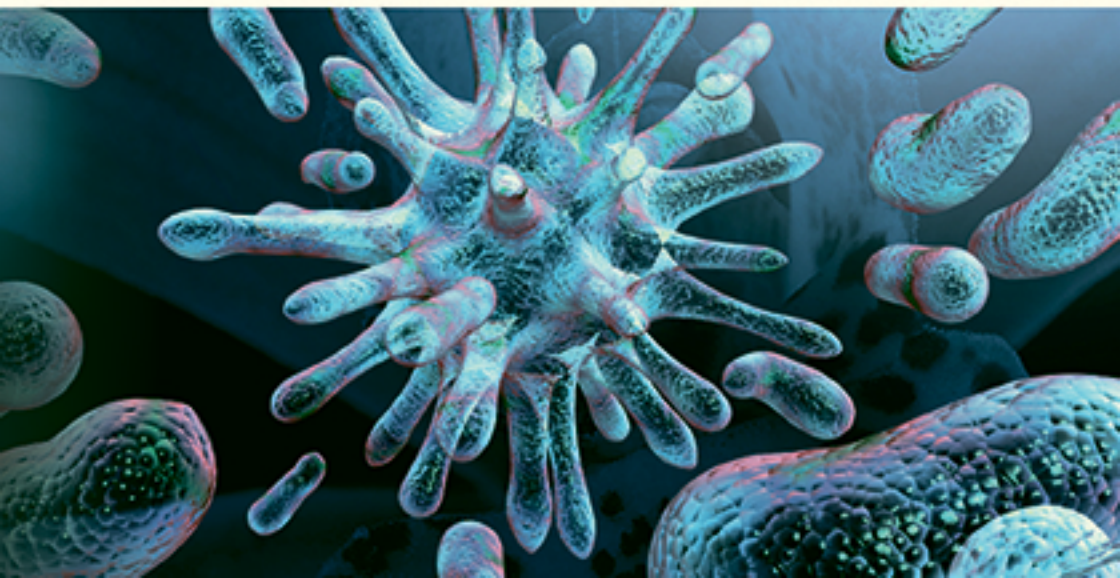


В. Д. Похиленко

# КАК МИКРОБИОМ ЛЕГКИХ БОРЕТСЯ С БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ



В. Д. Похиленко

**КАК МИКРОБИОМ ЛЕГКИХ БОРЕТСЯ  
С БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Монография

Чебоксары  
ЦНС «Интерактив плюс»  
2020

УДК 616.24  
ББК 54.12  
П64

Рецензенты:

доктор биологических наук, профессор, главный научный  
сотрудник ФКУЗ «Российский научно-исследовательский  
противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора  
*Александр Владимирович Комиссаров;*

доктор биологических наук, доцент  
ФБУН «Московский научно-исследовательский  
институт эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора  
*Валерий Юрьевич Давыдкин*

**Похиленко В. Д.**

**П64 Как микробиом легких борется с бактериальной и вирусной инфекцией** : монография / В. Д. Похиленко. – Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2020. – 68 с.

**ISBN 978-5-6044901-0-5**

В монографии представлен анализ отечественных и зарубежных публикаций последних десятилетий, раскрывающих роль микробиома легких в противодействии бактериальной и вирусной инфекциям. Установлено, что микрофлора здоровых легких человека относительно малочисленна и более видоспецифична, в отличие, например, от кишечной. Изменения микробиома легких происходят на ранних стадиях респираторных заболеваний. Так, острая пневмония, с учетом новых представлений о респираторном микробиоме, может быть определена как потеря биоразнообразия вследствие чрезмерного роста одного или нескольких патогенных микроорганизмов, вызывающих воспаление и повреждение легких. Нарушение легочной защиты от биологических патогенов с последующими изменениями микробиоты происходит почти при всех болезнях легких, а их тяжесть связана с генетическими и экологическими факторами. В работе анализируются механизмы развития респираторных заболеваний, в том числе вызванных коронавирусом COVID-19, а также подходы в их лечении. Показаны возможности и ограничения противовирусной терапии иммунобиологическими и фармакологическими препаратами.

Автор адресует данную работу специалистам, связанным с профилактикой и лечением острых заболеваний легких, вызываемых патогенными бактериями и вирусами, а также студентам медико-биологических вузов.

© Похиленко В. Д., 2020

DOI 10.21661/a-723  
ISBN 978-5-6044901-0-5

© ЦНС «Интерактив плюс»,  
оформление, 2020

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Многие заболевания человека возникают на фоне нарушений в составе индигенной микрофлоры. Поэтому исследования микробиома организма является актуальной и жизненно важной медико-биологической задачей. Наибольшее количество работ по этой теме было посвящено микробиоме кишечника, но в последнее время доля исследований в области респираторного микробиома легких становится приоритетной. Известно, что в легких, в отличие от толстого кишечника, обитает относительно мало микроорганизмов и лишь при болезни их численность несколько возрастает. Нарушение легочной защиты от патогенов с последующим дисбиозом связано с генетическими и экологическими факторами. Изменения микробиоты, судя по результатам проведенного анализа литературы, происходят почти при всех болезнях легких, что в той или иной степени отражалось на здоровье хозяина.

В данной работе анализируются механизмы развития некоторых респираторных заболеваний и подходы по их лечению, в том числе и вызванной SARS-CoV-2 пандемии COVID-19. Показаны возможности и ограничения противовирусной терапии иммунобиологическими и фармакологическими препаратами. Описан механизм безопасного неспецифического воздействия пробиотиков на иммунную систему организма. Надеемся, что проведенный анализ литературы в области респираторного микробиома поможет специалистам, студентам медико-биологического профиля и всем нам в борьбе с опасными респираторными инфекциями.

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
<b>Глава 1. МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО ВАЖНОСТЬ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ .....</b>	<b>9</b>
1.1. МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА .....	9
1.2. МИКРОБИОМ ЗДОРОВЫХ ЛЕГКИХ.....	16
1.3. МИКРОБИОМ ЛЕГКИХ ПРИ БОЛЕЗНЯХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ .....	20
1.4. МИКРОБИОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ.....	24
1.5. МИКРОБИОМ ЛЕГКИХ ПРИ ОНКОЛОГИИ.....	26
1.6. МИКРОБИОМ ЛЕГКИХ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	30
<b>Глава 2. ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ ПАНДЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2 .....</b>	<b>33</b>
2.1. ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ 2019–2020 ГОДОВ.....	33
2.2. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ COVID-19.....	36
2.3. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ АНТИВИРУС- НЫХ ПРЕПАРАТОВ .....	42
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ.....	45
ЛИТЕРАТУРА.....	54

## ВВЕДЕНИЕ

Окружающий мир населен огромным количеством микроорганизмов. Их можно найти в любом месте на планете – в почве, воздухе, горячих и соленых источниках, во льдах, на дне морей и на животных. Мы на 90% состоим из различных микробов, сосуществующих между собой на взаимовыгодных условиях (синергии). Так, в процессе длительной эволюции некоторые виды микроорганизмов стали постоянными обитателями различных ниш организма – кожи, легких, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта [1–4]. Невероятно, но факт: бактерий, живущих в нас, в десятки раз больше количества клеток, из которых состоит наш организм. Только во рту их около 80 видов. Большая часть сапрофитной группы микроорганизмов колонизируют эпителиальные клетки слизистых оболочек и кожные поверхности организма хозяйина, принося выгоду при совместном сосуществовании [2–4]. Чем же они полезны? Одни из них, например, незаменимы при пищеварении и производстве витаминов. Другие – борются с возбудителями инфекционных заболеваний и тренируют иммунитет. Третьи, предпочитающие жить на теле человека, очищают и защищают нашу кожу от патогенных бактерий.

Сейчас в литературе бытует мнение о некоем сверхорганизме – симбиозе человека и микроорганизмов. В нем они сродни виртуальному органу человека, без которого мы не смогли бы противостоять многим возбудителям болезней. Для описания совокупности разнообразных микроорганизмов, населяющих какую-либо среду обитания или биоценоз, применяют термин **микробиома**. Микробиома здорового человека включает, например, лишь видоспецифические микроорганизмы, находящихся в тесных пищевых связях. Микробный состав той или иной части организма при нормальном состоянии его здоровья обозначается как нормальная (индигенная) флора или **нормофлора**. В формировании нормофлоры участвуют микроорганизмы комменсалы, не приносящие ни пользы, ни вреда, и симбионты – дающие обоюдную выгоду. С биологических позиций условия для выживания микроорганизмов нормофлоры выглядят оптимальными. Так, благодаря хозяину, стабильное существование нормофлоры обеспечивается поддержанием температурного режима и постоянным поступлением необходимых питательных веществ. В свою очередь, и для человека эти

микроорганизмы нормофлоры делают немало полезного, участвуя в переваривании пищи, синтезе витаминов, антимикробиентов и других процессах обмена.

Микроорганизмы попадают в организм ребенка сразу после рождения. В первые часы жизни их выделяют с кожных покровов, а спустя 10-12 часов – из конъюнктивы глаз и кишечного тракта. Через 2-3 дня случайно попавшие микроорганизмы вытесняются, и господствующее положение занимают симбиотические виды. В этом сдвиге микробного пейзажа в сторону полезных для организма бактерий проявляются антагонистические свойства индигенной микрофлоры. Вместе с тем при заболевании, стрессе, потреблении некачественной пищи и плохой экологии, длительной антибиотико- или химиотерапии даже полезные микроорганизмы могут стать опасными, становясь раздражителем фактором для иммунной системы. В результате чего развивается хронический стресс – на месте травм создаются воспалительные очаги, в которых размножаются патогенная микрофлора и вирусы.

**Микробиом** – совокупность всех микроорганизмов, живущих в ассоциации с человеческим организмом, а по другой версии – всех микробных геномов человека [5]. Этот термин был введен лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицины американским генетиком Джошуа Ледербергом в 2001 году для обозначения экологического сообщества комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, которые выделяются от человека [6]. Микробиом человека включает не только про- и эукаритические организмы, простейшие, нематоды, но и вирусы. **Виром** – совокупность всех вирусов микробиомы и он еще находится в стадии изучения [7].

Для получения объективных данных о таксономическом составе микробиоты человека, ее потенциале в настоящее время применяют метод геномного секвенирования [8].

**Микробиота** – это термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем (кишечник, кожа, плацента, грудное молоко и т.д.), и взаимоотношений внутри экологической ниши [9].

**Основной принцип работы бактерий в организме** – создание такой среды на тканях органов, в условиях которой вредные мик-

робы не могут выживать. Соответственно, попадая на кожу, в носоглотку или в желудочно-кишечный тракт, болезнетворные микробы просто погибают, поскольку среда, уже сформированная полезными микробами на тканях этих органов, является для вирулентных прокариотов просто смертельной.

Локальное же воздействие микробов имеет свои особенности в зависимости от органа, в котором происходит такое симбиотическое взаимодействие. Живущие на коже бактерии отвечают за наш запах, за привлекательность для кровососущих насекомых. Микробное сообщество на правой руке человека отличается от его левой руки. В связи с этим были предложения вводить микробные отпечатки пальцев, которые у каждого уникальны. Популярный обитатель носа — золотистый стафилококк. Пока известны только его зловердные свойства, но ученые предполагают, что другие носовые микробы в большинстве случаев не дают в полной мере ему развернуться. Во рту живет *Streptococcus mutans* — установлено, что именно он портит зубы, вызывая кариес [4]. В целом же симбиотические бактерии из ротовой полости помогают даже регулировать кровяное давление, выделяя оксид азота, который действует расслабляюще на артерии.

Первая работа по изучению кишечной микробиоты с использованием полногеномного (шотган) секвенирования была проведена американскими учеными в 2006 году. Для таксономического анализа последовательностей фрагментов ДНК (контигов) в ней использовалась база геномных последовательностей NCBI (National Center for Biotechnology Information) [10].

Наука о микробиоме развивается стремительно с постоянными ежедневными открытиями, все больше опровергая догму лишь о вредоносных свойствах микробов. Поэтому сегодня в эту область, способную принести пользу в укрепление здоровья народонаселения, инвестировано почти 1,5 млрд долларов США. Предполагается, что в скором времени с помощью микробиома научатся лечить более 50 разных заболеваний, включая сахарный диабет, воспаления кишечника, атеросклероз, дерматит, астму, непереносимость лактозы, иммунодефицит и колоректальный рак. Исследования показывают, что медицинские решения, основанные на данных о микробиоме, могут оказать положительное влияние на все аспекты здоровья человека и помочь вылечить людей по всему миру.



По заявлению директора Института микробиома человека (ЖНИ) Дирка Геверса изучение микробиома дает безграничные возможности для прогнозирования, диагностики и лечения множества заболеваний, в том числе за счет использования естественных реакций организма [11].

Ученые признают тот факт, что состав и разнообразие микробного сообщества напрямую зависят от питания, приема лекарств и других внешних факторов. Оказалось, что микробиомы более разнообразны у тех людей, которые регулярно едят фрукты, овощи и кисломолочные продукты. А вот чрезмерное потребление мяса снижает разнообразие организмов по сравнению с преобладанием в пище фруктово-овощного рациона. Выяснилось также, что на «внутреннюю экосистему» человека влияют 19 типов лекарств. И это далеко не только всем известные антибиотики и препараты, снижающие кислотность желудка. В «черный список» попали антидепрессанты, а также ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента – принимаются для снижения артериального давления). И даже такие простые вещи, как изменение образа жизни, системы питания или прием микробных коктейлей способны вылечить или предотвратить болезнь.

Исследования взаимосвязей внутри микробиоты в различных организмах и средах, вкладов различных микроорганизмов в поддержание гомеостаза, механизмов ответа на раздражители внешней среды имеют фундаментальное значение для экологии, молекулярной биологии и медицины [12]. Расшифровка нарушений синтеза и структуры белков, липидов, активности ферментов создает перспективы для индивидуального подбора лекарственной терапии и раннего прогнозирования развития заболеваний [13].

Микробиом легких остается еще пока малоисследованным, но не менее актуальным объектом изучения. Особенно актуально его изучение для предотвращения неожиданно возникающих респираторных заболеваний, как это произошло с пандемией COVID-19, вызванной SARS-CoV-2.

Целью настоящего обзора литературы является систематизация имеющихся данных о микробиоме легкого, его роли в укреплении здоровья и практике борьбы с респираторными болезнями бактериально-вирусной этиологии.

## Глава 1. МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО ВАЖНОСТЬ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

### 1.1. МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА

В 2008 году стартовал «The Human Microbiome Project / Проект микробиом человека» (НМР/ПМЧ), призванный дать всеобъемлющую характеристику микробиома и определить его роль в здоровье и болезнях человека [5]. В процессе выполнения проекта было установлено, что подавляющее большинство видов микроорганизмов (более 90%) никогда ранее не выделялись традиционными для микробиологии культуральными методами. Объяснялось это тем, что большинство индигенных микробов способны расти лишь в конкретном микроокружении, которое воспроизвести в условиях микробиологической лаборатории было просто невозможно.

Достижения в области технологий секвенирования ДНК создали новое направление исследований – **метагеномику**, позволяющую комплексно исследовать ранее не известные микробные сообщества, поскольку они не культивировались в лабораторных средах. Для этого был разработан метод секвенирования нового поколения (*Next-Generation Sequencing, NGS*), позволяющий в десятки, а то и в сотни раз ускорить процесс определения нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК. Для анализа состава и особенностей функционирования основных микробных сообществ созданы такие американско-европейские научные программы как «Микробиом человека» (*Human Microbiome Project*), «Метагеномика кишечного тракта человека» (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract*) и т. д. [15]. С помощью разработанного инновационного подхода вместо изучения генома отдельно выращенного штамма исследуют всю совокупность геномов, что дает возможность получать максимально полную информацию о составе микробных сообществ человека.

Таким образом, в результате использования в работе молекулярно-генетических методов исследований представления о микробиоте человека значительно углубились и расширились.

После завершения первого этапа исследований по международной программе «Микробиом человека» стало известно больше о том, как и каким образом мы оказались пристанищем для огром-

ного сообщества разнообразных микроорганизмов [3; 5]. Эти сообщества состоят из различных микроорганизмов, включая эукариоты, археи, бактерии и вирусы.

Микроорганизмы присутствуют во всех слизистых оболочках человеческого организма, участвуя в различных физиологических процессах, и эти микробы, как правило, не только не вредны, но, более того, просто необходимы для поддержания нашего здоровья. Например, они производят некоторые витамины, которые наш организм не синтезирует, ферменты для более глубокого расщепления пищи, тренируют иммунную систему для распознавания опасных патогенов, а также вырабатывают противовоспалительные субстанции для нейтрализации болезнетворных микробов [2–5].

Одним из важнейших факторов формирования нормальной неонатальной микрофлоры кишечника является способ родоразрешения [16]. Кишечник нерожденного ребенка теоретически стерилен в материнской утробе и развитие неонатальной микробиоты иницируется новорожденным, пересекающим родовую канал. Именно в нем микробные сообщества матери переходят на младенца, формируя его микробиоту. Поэтому естественные роды дают возможность установить оптимальный баланс между полезными и вредными микроорганизмами, тренируя и укрепляя иммунитет растущего организма. Однако за последние несколько десятилетий число кесаревых сечений резко возросло, что вызывает беспокойство из-за недополучения младенцем полноценной микрофлоры матери, что впоследствии повышает риск развития неинфекционных заболеваний (НИЗ) у ребенка [17]. Астма, аутоиммунные реакции, аллергия, рак, болезни сердца, ожирение, остеохондроз и психические расстройства – основные проявления НИЗ и бич XXI века. Они совсем не похожи на те хвори, которыми страдали наши предки еще век назад.

Очевидно, что кесарево сечение опосредованно способствует развитию различных заболеваний ребенка через его неонатальную недостаточно сбалансированную микрофлору [16]. Например, недостаток в кишечной микрофлоре организма таких видов бактерий как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* и *Bacteroides*, способствует размножению видов *Campylobacter*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Shigella*, *Acinetobacter*, *STEC* и *Escherichia coli*, проду-

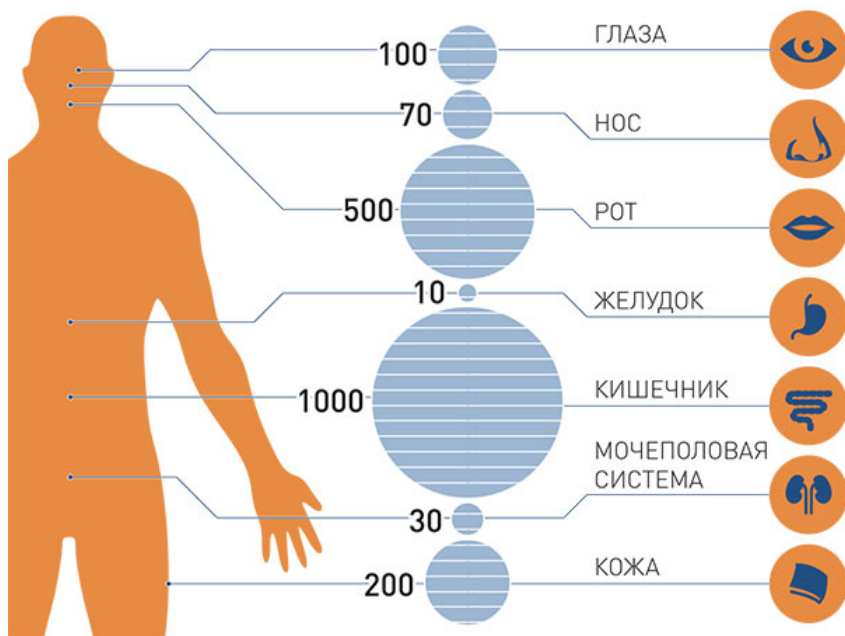
цирующих токсины [18–20]. Грудное вскармливание наряду с традиционным приемом пробиотиков может восстановить этот баланс метаболического гомеостаза, сдерживая рост указанных выше видов условно патогенных бактерий [21].

В последние десятилетия появление и распространение лекарственной устойчивости среди микроорганизмов стало серьезной угрозой для нашего здоровья [22]. Бактерии могут приобретать резистентность к антибиотикам передачей генов устойчивости от донорского штамма.

Кишечник человека содержит густонаселенную микробную экосистему – кишечную микробиоту, которая предоставляет широкие возможности для горизонтального переноса генетического материала, включая гены устойчивости к антибиотикам. После приема антибиотиков происходит воздействие на всю кишечную микробиоту с последующей активацией всей совокупности генов антибиотикорезистентности у бактерий – т.н. резистому человека. **Резистом** – термин, недавно предложенный Джерардом Райтом для описания совокупности генов антибиотикорезистентности у микроорганизмов [23]. Это, по своей сути, гигантский резервуар детерминантов устойчивости к антибиотикам.

По данным литературы к наиболее значимым факторам, способствующим развитию устойчивости к антибиотикам, относят питание матери, общее состояние здоровья новорожденных, их возраст, окружающая среда и длительное лечение [24–26]. Совсем недавно учеными было обнаружено, что резистом формируется у недоношенных младенцев после их лечения антибиотиками и быстро распространяется среди бактерий благодаря функциональности их мобильной системы CRISPR (*Clustered regularly interspaced short palindromic repeats* – короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами) [27; 28].

Несмотря на огромное видовое разнообразие обитающих в нас микроорганизмов, имеется существенная разница в том, как колонизированы отдельные органы человека, что наглядно представлено на рисунке 1. Из проведенного анализа литературы следует, что кожа, носовые пазухи, полость рта, мочеполовая система, желудочно-кишечный тракт, создают условия роста для жизнедеятельности множества видов микроорганизмов. Даже легкие и плацента у здорового человека, ранее считавшиеся стерильными, колонизированы микроорганизмами [1].



**Рис. 1. Сколько видов бактерий живут в организме человека**

*Примечание.* Взято из открытого источника.

В каждом из микробиомов они образуют сложную систему межвидового метаболизма, более эффективно используя все имеющиеся там ресурсы питательных веществ, жидкостей, газов и света. Тот или иной микробиом, формируемый веками, имеет огромное значение не только для контроля метаболических процессов во всем организме, но и для создания резистентности к условно-патогенным микробам. Именно индигенные (собственные) микроорганизмы становятся барьером на пути экзогенной инфекции, участвуя в обезвреживании токсинов, ограничении активности при попадании патогенной флоры и ее колонизации в различных органах и системах [6]. По данным литературы к основным функциям нормальной микрофлоры относят [2; 4; 12; 15]:

- создание колонизационной резистентности;
- регуляция газового состава, редокс-потенциала кишечника;

- продукция пищеварительных ферментов и усиление перистальтики;
- участие в водно-солевом обмене;
- обеспечение эукариотических клеток энергией;
- детоксикация метаболитов;
- продукция аминокислот, пептидов, гормонов, кислот и витаминов;
- иммуногенная функция;
- морфокинетическое действие на слизистую кишечника;
- мутагенная или антимутагенная функция;
- участие в канцеролитических реакциях.

Колонизационная резистентность обеспечивается способностью нормальной микрофлоры адгезироваться на эпителии слизистой оболочки кишечника с образованием на ней пристеночного слоя, тем самым, препятствуя прикреплению патогенных микроорганизмов и конкурируя с ними за источники питания. Другой механизм создания колонизационной резистентности связан с синтезом микроорганизмами ряда веществ, подавляющих рост и размножение патогенов, а также способствуя метаболизму лекарств. Прежде всего, это короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат и пропионат), перекись водорода, желчные кислоты, холин, аминокислоты и фенольные производные, полисахарид А, индол, никотиновая, аминоэтилсульфоновая или ретиноевая кислоты [16].

Современное человечество живет в условиях сильного антропогенного воздействия на окружающую среду с новым стереотипом питания и усиленным приемом антибиотиков, отчего возрастает возможность для распространения лекарственно устойчивых микроорганизмов. В разных участках пищеварительного канала, начиная с ротовой полости и заканчивая прямым отделом толстой кишки, бактерии находятся под постоянным воздействием различных физико-химических и биологических факторов [2–4; 16]. На выживании и видовом составе микробиоты сказываются содержание кислорода, температура и кислотность среды, количество слизи, уровень секреторного иммуноглобулина А (IgA) и антимикробных пептидов-дефенсинов. Кроме того, состав микробиоты зависит от диетических предпочтений хозяина, его генетических осо-

бенностей и состояния иммунной системы. Состав и рост микрофлоры контролируются системами самого организма следующим образом.

- Путем механического отшелушивания (десквамации) эпителия кожи и слизистых оболочек, удаления микробов секретами, перистальтикой кишечника, гидродинамической силой мочи в мочевом пузыре.

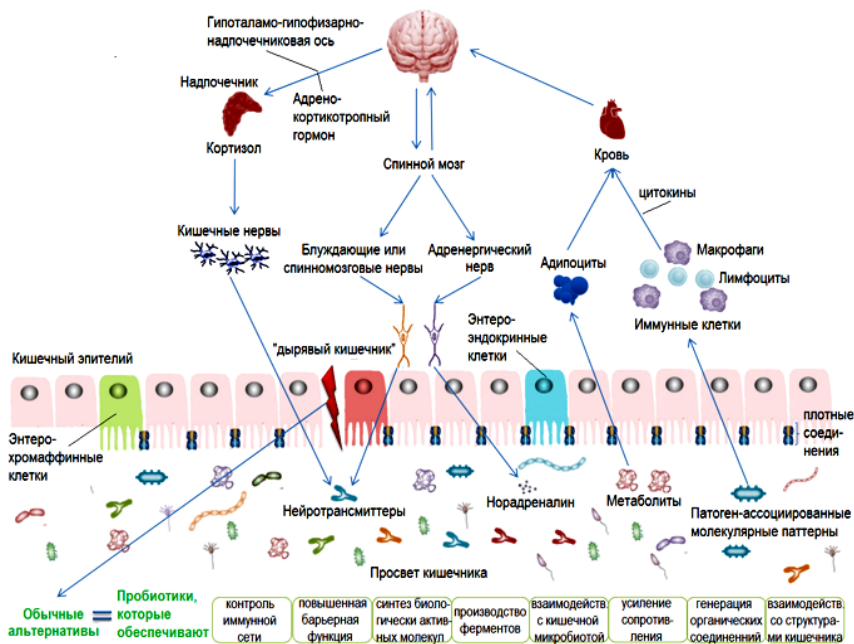
- Действием соляной кислоты желудочного сока, ферментов, желчных кислот и щелочного секрета слизистой оболочки кишечника, бактерицидных выделений других слизистых оболочек и кожи.

- Активностью иммунной системы, секретирующей антителами класса IgA.

- Сродством собственной микрофлоры к сайтам адгезии на слизистых, которая подавляет конкурентов.

Особую роль играют синтезируемые микроорганизмами вещества – предшественники, участвующие в опосредуемых взаимодействиях с организмом человека через нейрогормональную ось «кишечник – мозг» [16]. Она представляет собой плотную сеть, образованную клетками из кишечной, периферической и центральной нервной системы в сочетании с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (рис. 2).

Таким образом, за последние 10 лет достигнут значительный прогресс в понимании микробиоты человека как экосистемы, выполняющей функции отдельного органа в макроорганизме, раскрыты механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма, меняющие традиционные взгляды на развитие ряда патологических состояний. Так, нарушения микробиоценоза приводит к патогенезу некоторых функциональных и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, метаболических, аллергических и неопластических процессов. Предупреждение нарушений микробиоты и восстановление эубиоза позволят в будущем достичь прорыва в лечении, профилактике развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний, таких как ожирение, диабет, рак и др.



**Рис. 2. Вектор регуляции «кишечник – мозг» и основные его составляющие**

*Недостаточное количество микроорганизмов нормофлоры в кишечнике не способно своими слабыми сигналами воздействовать на нейрогормональную ось «кишечник – мозг», подавляя всю их функциональность. Регулярный прием пробиотиков обычно восстанавливает функциональность нейрогормональной оси (адаптировано из [16]).*

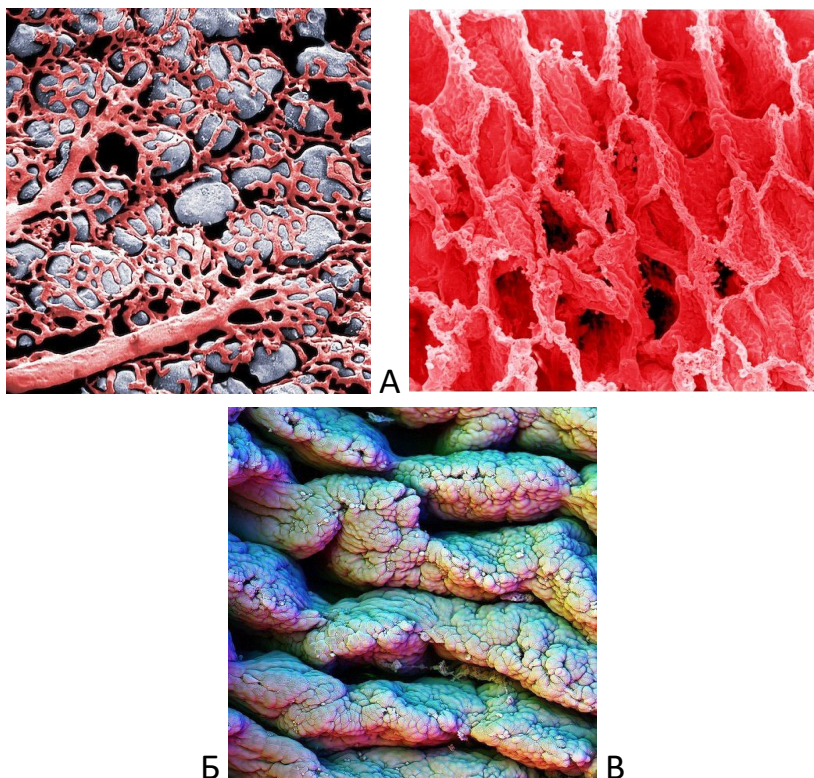


## 1.2. МИКРОБИОМ ЗДОРОВЫХ ЛЕГКИХ

**Строение дыхательной системы человека.** С тех пор как жизнь вышла из моря на сушу, дыхательная система, обеспечивающая газообмен с внешней средой, стала важной частью человеческого тела. Дыхательные пути человека – это огромная и пространственно неоднородная экосистема, включающая сотни километров дыхательных путей и площадь поверхности в 30 раз превышающую площадь кожи. Дыхательная система представляет собой совокупность органов, обеспечивающих поступление кислорода из окружающего воздуха в дыхательные пути и осуществляющих газообмен с атмосферой. К верхним дыхательным путям относятся нос и его придаточные пазухи, ротоглотка и гортань. К нижним – трахея, главные бронхи, бронхи следующих порядков и терминальные бронхиолы. Носовая полость – первый рубеж при поступлении воздуха в организм. На пути пылевых частиц встают многочисленные волоски, расположенные на слизистой полости носа и очищающие проходящий воздух. Носовые раковины представлены хорошо кровоснабжаемой слизистой, проходя через которые, воздух не только очищается, но и согревается. По дыхательным путям воздушная смесь поступает к альвеолам легкого.

**Особенности функционирования легких.** Анатомически и физиологически легкие существенно отличаются от других органов человека. Легкие, как и кишечник, имеют слизистую выстилку с общим эмбриональным происхождением, но их макро- и микроанатомические особенности весьма различны (рис. 3).

До недавнего времени в профильной литературе встречалось утверждение о стерильности легких [29]. Это утверждение, исходя из многочисленных данных о вездесущности и удивительном разнообразии микроорганизмов, явно ошибочно, так как не существует ни одной настолько экстремальной экологической ниши на планете Земля, где отсутствовали бы микроорганизмы [31]. Было бы удивительно, чтобы теплая, влажная и слизистая среда, находящаяся чуть ниже ротовой полости и над которой постоянно происходит движение питательных жидкостей, воздуха и аэрозолей, была стерильной. Каждый день в наши лёгкие попадает более 15000 литров воздуха и, даже в самой чистой среде, мы всё равно вдыхаем около ста бактерий каждую минуту, а это более 150 тысяч загрязняющих веществ в день [32].



**Рис. 3. Альвеолы (А) и клетки легкого (Б), ворсинки кишечного эпителия (В)**

*Примечание.* Микрофотографии взяты из [30].

Исследования биопроб легких с использованием молекулярных методов показали, что в них обитают лишь определенные виды микроорганизмов [29; 33]. Конечно же, микробиом легких имеет свои особенности, что отличает его от кишечного как по составу, так и по динамике микрофлоры. Например, при отсутствии рвоты или рефлюкса, миграция микробов в желудочно-кишечном тракте является однонаправленной – от рта до ануса. Для того, чтобы перорально проникший микроб иммигрировал в слепую кишку, он должен выдержать кислую среду желудка ( $\text{pH} \sim 2,0$ ), щелочную среду двенадцатиперстной кишки ( $\text{pH} \sim 8,0$ ) и противостоять в конкуренции за питательные ресурсы с местными представителями

аборигенной микрофлоры, плотно колонизировавшим эту нишу. Движение микробов в легких вместе с воздухом и слизью, напротив, является двунаправленным, без физического барьера между гортанью и дистальной альвеолой.

Следовательно, микробиомом легких динамичнее и мобильнее микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Возможно, это связано с тем, что в ЖКТ по всем 9 метрам температура постоянная – 37 °С, тогда как слизистая оболочка дыхательных путей всего в полметра в длину испытывает перепады от температуры внешней среды в точке вдоха до температуры в альвеолах [34]. Кроме того, среда легких, в отличие от кишечника, богата кислородом, а большая часть ее поверхности еще и выстлана богатым липидами сурфактантом с бактериостатическим эффектом [35]. По имеющимся данным концентрация бактерий в дыхательных путях достаточно умеренная, сравнимая, разве что, с двенадцатиперстной кишкой [33]. Наконец, кишечник и легкие различаются по характеру взаимодействий хозяин-бактерия. Так, уровни IgA в просвете кишечного тракта гораздо выше в кишечнике, в то время как легкие показывают большее внепросветное взаимодействие между бактериями и лейкоцитами хозяина (альвеолярные макрофаги) [29; 32]. Эти заметно разнящиеся условия в сравниваемых нишах приводят к соответствующим расхождениям их микробных сообществ.

**Факторы, определяющие постоянство легочного микробиома.** Состав микробиома легких определяется балансом следующих трех факторов (рис. 4): поступлением (иммиграцией) микробов в респираторные пути в процессе вдыхания; удалением (элиминацией) микробов из дыхательных путей с кашлем; коэффициентом колонизации микробов в зависимости от созданных условий для приживания в легких [36]. Любое изменение в микробиоме – как в пределах нормы индивидуально, так и при болезненных состояниях, являются следствием некоего дисбаланса названных факторов.

Вдыхаемый воздух, являющийся источником микробной иммиграции, пройдя верхние дыхательные пути, распределяется по слизистой ткани легкого [37]. На этом пути вирусы и бактерии, равно как и другие мелкие частички, попадают на чрезвычайно липкий слизистый слой дыхательных путей, который далее переносится в гортань. Микробная элиминация обеспечивается т.н. мукоцилиарным клиренсом [32], кашлем (который часто встречается и среди

здоровых людей [38]), и реакцией иммунной системы. Напомним, что **мукоцилиарный клиренс** представляет собой систему очистки дыхательных путей от посторонних микроорганизмов и мелких частиц с помощью реснитчатого аппарата бронхов [32]. Реснички бронхов – это щупальцеобразные структуры, диаметром примерно в 1000 раз меньше человеческого волоса.

Местные условия роста в легких включают как общие (питание, температура, рН, давление кислорода), так и частные показатели (состояние и величина активации воспалительных клеток) хозяина. В норме эти условия, как правило, неблагоприятны для роста бактерий, что и приводит к умеренному росту и размножению бактерий на ткани легких.



Рис. 4. Экологические детерминанты респираторного микробиома

*Примечание.* Взято из [29].

Следовательно, основной фактор, определяющий микробиом легких в норме, это баланс иммиграции и элиминации [39–41]. Однако, местные условия в легких во время болезни резко меняются, запуская механизм избирательного размножения бактерий. Признанный феномен бактериальной колонизации на поздних стадиях заболеваний легких хорошо объясняет преимущественный рост видов бактерий, хорошо адаптированных к конкретным условиям.

### **Влияние микрофлоры полости рта на микробиому легких.**

Установлена и экспериментально подтверждена распространенность субклинических микроаспираций фарингеальных секретов у здоровых людей [42]. Было показано, что микробиом легких больше напоминает таковой в ротоглотке, чем в носоглотке или нижних отделах ЖКТ [42–46]. Это и не удивительно, если принять во внимание, что в ротоглотке за день выделяется около двух литров слюны в день, что гораздо больше объема секреции слизистой носа. Также было установлено, что микробиом носа в норме наиболее близок к микробиому кожи [43; 44]. Тем не менее при острых вирусных инфекциях или аллергическом рините, связанных с назальными возбудителями, такими как *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis*, допускается возможность сходства легочного и носового микробиомов [43; 45].

Принимая во внимание данные высокопроизводительного генетического секвенирования, можно сделать вывод, что микробиом легких филогенетически разнообразен [33]. Установлено, что микробиом здоровых легких состоит из двух основных групп микроорганизмов – *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [44; 45; 47], дополняемый родами *Prevotella* и *Veillonella* [33]. Кроме того, нижняя дыхательная система преимущественно представлена родами *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Megasphaera* и *Sphingomonas* [33; 47].

Таким образом, благодаря генетическим методам исследования проб, определены основные представители микробиома легких, но их функции пока еще остаются малоизученными.

## **1.3. МИКРОБИОМ ЛЕГКИХ ПРИ БОЛЕЗНЯХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Респираторные заболевания, обусловленные патогенами бактериальной природы, считаются одними из наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности во всем мире [29; 33; 47]. Острые респираторные инфекции имеют вирусно-бактериальную природу. Вирус в них играет роль пускового механизма начала заболевания. Далее присоединяются вторичные инфекции бактериальной этиологии и условно-патогенной микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Вот почему актуально изучение бактериальной составляющей респираторного микробиома.

Изучение микробиома легких требует специальных подходов к отбору проб, лабораторных методов и статистического анализа. За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в лечении респираторных болезней, но в контексте микробиома эта тема еще не очень хорошо раскрыта.

Экологические детерминанты микробиома легких – иммиграция, элиминация, состояния местного роста – все они значительно изменяются при острых и хронических заболеваниях легких [29; 37]. Во множестве исследований, сравнивающих микробиоту у больных различными заболеваниями легких и у здоровых субъектов, были обнаружены значительные различия в составе микробного сообщества [45; 46].

Описано увеличение разнообразия бактериальных видов при хронических заболеваниях воздухоносных путей, чаще со сдвигом сообщества от типа *Bacteroidetes*, доминирующего в микробиоме здоровых легких, к типу *Proteobacteria*. Различия в легочной микробиоте могут быть связаны с обострением бронхоэктатической болезни (необратимое расширение бронхов в результате гнойно-воспалительного разрушения бронхиальной стенки) [48; 50], с повышением смертности при идиопатическом легочном фиброзе [50], с чувствительностью к кортикостероидам и антибиотикам при астме [51; 52].

Чтобы понять, связан ли микробиом легких с развитием или прекращением болезни необходимо, по мнению специалистов, получить ответ на следующие вопросы. Во-первых, является ли повреждение легочного микробиома первопричиной заболевания или же только его маркером. Во-вторых, возможно ли медикаментозно изменять легочный микробиом, чтобы снизить частоту обострений заболевания. В-третьих, может ли быть нарушение динамичного гомеостаза легочной экосистемы основной причиной возникновения пневмонии [41; 53].

Для экспериментального изучения респираторного микробиома особое внимание следует уделять методам правильного отбора проб [54], их изучению и анализу с использованием технологии секвенирования генов 16S рРНК [55], метагеномике [56] и применению экологической теории [57]. После этого важно будет исследовать аспекты развития респираторного микробиома у детей [58], определить, каков вклад вирусов [59] и грибов [60] в дополнение к известным бактериям.

Наиболее распространенными патогенными бактериями, обнаруженными в дыхательных путях людей с хроническими респира-

торными заболеваниями, являются *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis* [55]. Их относят к разряду потенциально опасных микроорганизмов. Так, гемолитический и пиогенный стрептококки – возбудители тонзиллита, гемофильная палочка и моракселла – возбудители синусита и отита, пневмококки и гемофильная палочка – возбудители пневмоний.

**К здоровью легких через врожденный микробиом.** Микробная колонизация слизистых оболочек человека начинается с рождения и меняется в течение первых месяцев жизни. Этот процесс обусловлен не только индивидуальной спецификой организма, его генетикой, но также и ранними экологическими воздействиями, определяющими состав его микробиоты [57]. Секвенирование генов 16S рРНК показало, что в легких здоровых людей присутствует разнообразное микробное сообщество [54; 56].

Легочная ранняя микробиота выполняет важные функции, включая морфогенез дыхательных путей, устойчивость к патогенам и развитие иммунной системы. Микробный дисбаланс, вызванный воздействием экологических факторов, последствиями лечения антибиотиками, приводит к сбоям иммунного ответа, сопровождаемых неконтролируемым микробным ростом, инфекцией и воспалением [56]. Считается, что сдвиги в составе микробных сообществах могут быть реакцией на ранее перенесенные респираторные болезни, включая острые инфекции, хронические хрипы и астму [57]. В будущем системный подход, объединяющий данные по микробиому с характеристиками хозяина и окружающей среды, будет способствовать улучшению профилактики, диагностики и лечения респираторных заболеваний.

Ниже рассмотрим данные по изучению показателей респираторного микробиома при туберкулезе, астме и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), интерстициальных и гнойных заболеваниях легких, приобретенной пневмонии, трансплантации, раке и др., а также по взаимодействию респираторного микробиома и окружающей среды.

**Микробиом легких при туберкулезе.** Взаимосвязь между микроорганизмами и различными воспалительными заболеваниями легких является хорошо изученной темой. Туберкулез остается одним из наиболее опасных заболеваний, вызываемых *Mycobacterium*

*tuberculosis* (МТ) и является причиной смертности среди инфекционных заболеваний во всем мире. По данным ВОЗ, смертность от туберкулеза в 2015 году составила около 1,4 млн. человек [61]. Одной из ее причин является сильная резистентность МТ к лечению из-за специфического покрова клеток, содержащих миколовую кислоту и уникальные гликопептидолипиды – микозиды. Микозиды предотвращают макрофагальную элиминацию МТ. Даже после фагоцитоза клетки МТ способны продолжать свою жизнедеятельность внутри эндосом макрофага. Кроме того, МТ обладает способностью к развитию L-форм, значительно менее вирулентных и часто вызывающих бессимптомное заболевание [61].

МТ вызывает хроническое воспаление тканей легких, связанное с пролиферацией фагоцитов, что приводит к развитию фиброза. Фиброз может возникнуть из-за любого типа воспаления независимо от того, был ли он вызван инфекцией или нет. Ряд гистологических исследований демонстрируют корреляцию между раком легкого и фиброзом, вызванным МТ [62; 63]. Такие бактерии, как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, также ассоциированы с хроническим воспалением легких, хотя и реже [64]. Постоянная персистенция этих видов превращает болезнь в хроническую форму и хроническое воспаление. Во время воспалительного процесса микробное сообщество легких становится нестабильным, а его видовой состав часто меняется вследствие активности иммунной системы. Это приводит к утечке продуктов лизиса клеток в микроокружение, увеличивая концентрацию белков, липополисахаридов (ЛПС) и пептидогликанов [65]. Патогенные бактерии часто производят ЛПС, которые влияют на иммунную систему как сильный провоспалительный фактор.



## 1.4. МИКРОБИОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Другим примером микробиома, участвующего в воспалительной патологии легких, является хроническая обструктивная и воспалительная болезнь легких (ХОБЛ). Достоверные различия между микробиомами легких здоровых и больных ХОБЛ были выявлены при анализе секвенирования 16S РНК. Для больных ХОБЛ характерно наличие представителей родов *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella* и *Haemophilus*, в частности (табл. 1) [66].

Таблица 1

### Патогены и частота их обнаруживаются при обострении ХОБЛ

Наименование патогена	Частота выделения, %
<i>Haemophilus influenzae</i>	20–54
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10–30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4–25
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 10
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	≤ 1
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	≤ 1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 1
<b>Вирусы</b> (гриппа, парагриппа, рео-, рино-, адено-, коронавирусы)	20–35

Хроническое воспаление в настоящее время принято считать еще и важным канцерогенным фактором и поэтому изучение роли бактерий в развитии рака легких особенно актуально. Установлено, что на постоянство состава микробиоты влияние оказывали различные факторы окружающей среды, включая попадание микробных и вирусных частиц, диету, прием антибиотиков, которые стимулировали раннее развитие аллергии и симптомов ХОБЛ [67].

В зависимости от тяжести заболеваний, в ответ на обструкцию (снижение) воздушного потока, наблюдалось уменьшение разнообразия и состава микробных сообществ. В начале обострения

ХОБЛ фиксировалось относительное обилие представителей *Haemophilus* или *Moraxella* spp., в то время как специфические бактерии были связаны с воспалительным фенотипом обострения. Было сделано предположение, что микробиом дыхательных путей оказывает влияние на иммунный ответ хозяина, внося свой вклад в патогенез заболевания при ХОБЛ с помощью ранее описанных механизмов [29; 67]. Авторы не сомневаются в том, что на этой базе можно будет разработать целевые методы лечения, направленные на восстановление микробиома.

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – это группа хронических заболеваний лёгочной ткани, проявляющиеся воспалением и нарушением структуры альвеолярных стенок, эндотелия лёгочных капилляров. Они возникают в ответ на различные спусковые механизмы (триггеры), как экологические, так и иммунные, что выражается в острой воспалительной или фибротической реакции стромы легких [68].

Имеются доказательства того, что бактериальные сообщества нижних дыхательных путей могут играть определенную роль в патогенезе и прогрессировании ИБЛ [29; 68; 69]. Дисбиоз при идиопатическом (спонтанном) легочном фиброзе способствовал развитию процессов, приводящих к стойким повреждениям альвеол. Также показана ключевая роль бактерий в образовании гранулем в легких (саркоидоз) и на иммунопатогенез заболевания [68]. В других ИБЛ, включая т.н. гиперчувствительный пневмонит – кашель, одышка, астма, усталость и пр., микробиом может взаимодействовать с иммунной системой [70–72].

Таким образом, нарушения нормальной микробиоты легких могут проявляться в виде фиброгенеза и альвеолярного воспаления.

## 1.5. МИКРОБИОМ ЛЕГКИХ ПРИ ОНКОЛОГИИ

Рак легких – один из самых распространенных видов рака, лидирующий по уровню смертности среди онкологических больных. Его возникновению и распространению могут способствовать различные факторы, в том числе химические канцерогены, хронические воспаления, бактериальные и вирусные инфекции, заболевания пародонта и многие другие.

В первое десятилетие XXI века были опубликованы многочисленные результаты исследований по изучению микробиома у онкобольных. Были установлены некоторые сильные ассоциации между различными видами рака и специфическими микроорганизмами [73] (табл. 2). Патогенные и условно-патогенные микробы действительно способны вызывать воспаление тканей легких и это оказалось по силам *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Pneumococcus* [83], *Legionella* [57], *Moraxella* spp. [71; 83]. Более того, в некоторых случаях эти микроорганизмы непосредственно ассоциированы с раком легких. Существует также некоторая специфика с определенным гистологическим типом наблюдаемой опухоли. Например, роды *Acidovorax*, *Klebsiella*, *Rhodofera*, *Comamonas* и *Polaromonas* чаще встречаются в т.н. мелкоклеточном раке и не обнаруживаются в случаях аденокарциномы [76].

Таблица 2

### Связь между различными типами рака и патогенными микробами

Орган	Микроорганизм	Ссылки
Рот	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>	73, 74
Легкое	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Acidovorax</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Granulicatella adiacens</i>	75–77
Желудок, пищевод	<i>Helicobacter pylori</i>	78
Поджелудочная железа	<i>Streptococcus mitis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>	74, 79
Печень	<i>Helicobacter hepaticus</i>	80
Кишечник	<i>Escherichia coli</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	81, 82

Исследования, связанные с инфекционными болезнями, в том числе и раком легких, имеют приоритетное значение для медицины. Однако следует отметить, что иногда рак легких может быть вызван не самой инфекцией, а значительным сдвигом в ее микробном сообществе. Разнообразию микробиома легких является важным показателем злокачественной трансформации. Так, альфа-разнообразие (количество видов в одной среде обитания) ниже у больных раком легких, а бета-разнообразие (различия между средами обитания) существенно не отличается у здоровых и больных раком легких [85].

Недавние исследования в этой области подтверждают, что микробиом должен рассматриваться как важный диагностический и профилактический показатель. Ли и его коллеги с помощью высокопроизводительного (NGS) секвенирования 16S рПНК показали разницу между микробиомами пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями [86]. Эти авторы предположили, что роды *Veillonella* и *Megasphaera* потенциально могут рассматриваться как биомаркеры рака легких. Группа Грейтхауза продемонстрировала корреляцию между родом *Acidovorax* и мелкоклеточным раком [76]. Авторы установили, что этот род является преобладающим для данного типа опухоли и не выявляется в случаях аденокарциномы. В то же время род *Pseudomonas* может быть триггером аденокарциномы. Аналогичная картина наблюдается и у больных ХОБЛ [62].

Другая исследовательская команда выявила участие *Granulicatella adiacens* в развитии опухолей легких [82]. В более ранних работах авторы описали ассоциацию между *G. adiacens* и другими условно-патогенными микроорганизмами – *Enterococcus* sp., *Streptococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Streptococcus viridans*, *Acinetobacter junii* и *Streptococcus* sp. Однако такая корреляция может наблюдаться только в случаях рака легких и не возникает у здоровых пациентов. Авторы также сообщили о корреляции между титром *G. adiacens* и статусом заболевания. Интересно, что *G. adiacens* чаще встречается в образцах некурящих пациентов, чем в образцах курильщиков [82].

Роды *Capnocytophaga*, *Selenomonas*, *Veillonella* и *Neisseria* также считаются потенциальными биомаркерами рака легких. Повышение титра этих микроорганизмов коррелирует как с мелкоклеточ-

ным раком, так и с аденокарциномой. Эти результаты были получены при секвенировании 16S РНК образцов слюны от 30 пациентов и подтверждены с помощью ПЦР в реальном времени [86]. Другие исследования показали, что наличие эмфиземы у больных легочным раком влияет на их респираторный микробиом.

Таким образом, преобладающие в микробиоме легких *фирмикуты* (*Streptococcus*) и *бактериоиды* (*Prevotella*) могут быть настояживающим фактором развития рака и эмфиземы легких. Напротив, *Proteobacteria phylum*, *Acinetobacter* и *Acidovorax* реже встречается в случаях рака легких независимо от наличия эмфиземы. По мнению авторов, эти результаты подтверждают важность анализа микробиома легких [87].

В последние годы опубликовано много работ, посвященных изучению микробиома и его роли в тестировании эффективности противоопухолевой иммунотерапии. В одной из них Kaderbhai и соавторы продемонстрировали антибактериальное действие ниволумаба при лечении рака и показали, что антибиотики не влияют на терапию [88]. Другая группа также продемонстрировала низкую эффективность терапии при помощи антибиотиков и связало ее с аномальным составом микробных сообществ [89].

Выявление корреляционных связей между антибактериальной терапией и иммунным статусом может кардинально изменить подход к применению антибиотиков у онкологических больных. В модели рака легкого на мышах было установлено, что терапия ампициллином, ванкомицином, неомицинсульфатом и метронидазолом усиливает восприимчивость к прогрессированию опухоли [90]. Авторы предполагают, что симбионтный сбалансированный микробиом вносит свой вклад в противоопухолевый ответ, а совместное применение с пробиотиками может способствовать развитию цисплатин-ингибирующего и проапоптотического эффектов [72; 90].

В настоящее время в литературе нет единства о влиянии антибиотиков на противоопухолевую терапию, что подчеркивает важность дальнейших исследований в этой области.

**Что провоцирует рак легких и протективная роль микробиома.** Механизмы потенциального бактериального воздействия на инициацию и прогрессирование рака изучаются уже несколько десятилетий. Они включают в себя прямое воздействие через бактериотоксины, воспалительную стимуляцию иммунных клеток и

прямое воздействие на эпителиальные клетки. Появилось еще больше доказательств того, что *H. pylori* индуцирует онкологию не только в желудке, но и в легких [91; 92]. Липополисахариды этого микроорганизма, например, могут индуцировать продукцию провоспалительных факторов, включая IL-1, IL-6 и TNF. Это воспаление может перерасти в хронический бронхит, который часто сопровождается раком легких [93].

Комменсальный микробиом легких имеет решающее значение для иммунного гомеостаза слизистой оболочки легких. Нарушения в микроокружении легких оказывают влияние на предрасположенность к нескольким заболеваниям, включая онкологию. Cheng et al. показали, что у мышей, подвергнутых пероральной антибактериальной терапии, были нарушения в функционировании иммунных Т-клеток [94]. Такие нарушения, по-видимому, повышают восприимчивость к искусственно индуцированной меланоме B16/F10 и карциноме легких Льюиса. Между тем, антибиотикорезистентные штаммы не были обнаружены и общее число бактерий резко сократилось. Комменсальный микробиом, по мнению авторов, имеет решающее значение для функционирования иммунных клеток ( $\gamma\delta$  T17 клеток) [94].

Бактериотоксины, по-видимому, играют значительную роль в развитии опухоли. Цитолетальный расширяющий токсин (CDT), цитотоксический некротизирующий фактор 1 и токсин *Bacteroides fragilis* нарушают систему репарации ДНК, что может привести к канцерогенезу [95–97]. Другое исследование *in silico* показало, что микроцистиновый токсин цианобактерий связан со снижением уровня белка CD36 и увеличением концентрации фермента PARP1. Представленные результаты были верифицированы на модели мыши с NSCLC (A427) мышей с раком легкого, вызванных бактериями [98]. Другая исследовательская группа установила, что стимуляция TLR4 с помощью термоинактивированной *E. coli* увеличивает адгезию, миграцию и метастатическое распространение клеток рака легкого *in vivo*. Такие эффекты были особенно опосредованы сигналами p38 MAPK и ERK1/2 [99].

Помимо бактериотоксинов и прямого влияния бактериальных продуктов известны и более общие потенциально канцерогенные механизмы. Например, активные формы кислорода (АФК), вызывающие повреждения ДНК. Недавние исследования показывают, что изменения в составе микробиома могут привести к увеличению

частоты появления АФК. В совокупности эти процессы, затрагивающие воздействие на ДНК, увеличивают предрасположенность к развитию опухоли. Важно отметить, что опухоли, несущие мутации TP53, как правило, ассоциируются с уникальными микробными сообществами. Последние исследования показывают, что мутации в TP53 коррелируют с присутствием рода *Acidovorax* в микроокружении, а эти микробы преобладают в образцах курильщиков [76].

## 1.6. МИКРОБИОМ ЛЕГКИХ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Входными воротами вирусной инфекции являются эпителиальные клетки респираторного тракта [100; 101]. После того, как вирус проникает в организм и прикрепляется к живой клетке, он либо ее убивает, либо изменяет функции клетки. С точки зрения биологической целесообразности для вируса важнее все же не убить клетку, а использовать ее для своего воспроизводства. Иногда, хотя и не всегда, инфицированная клетка теряет способность контролировать деление клетки и становится раковой. Иммунная система включается на полную мощность, что увеличивает количество лейкоцитов и вызывает лихорадку.

Вирусы, как правило, атакуют только один участок тела. Так, вирус в верхних дыхательных путях может привести к простуде или респираторной инфекции, в кровотоке – вызвать лихорадку, усталость и слабость. Вирус, который атакует иммунную систему, может привести к усталости, лихорадке и делает организм более восприимчивым для дополнительных заболеваний [100]. Вирусные инфекции могут варьироваться от обычной простуды, до вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), который требует постоянного лечения из-за опасности смертельного исхода.

Удельный вес вирусов, вызывающих острые респираторные заболевания (ОРВЗ), по данным литературы распределяется следующим образом: вирусы гриппа А и В – 35–50%, парагриппозные вирусы (4 типа) – 10–12%, респираторно-синцитиальная инфекция – 8–10%, микоплазменные инфекции – 15–20%, аденовирусы (более 30 типов) – 10–12%, коронавирусы – 3–5%, риновирусы – 5–10%, энтеровирусы – 5–10% и реовирусы – 1–3% [101].

Разнообразии вирусов, составляющих **виром** как фрагмент микробиома, включает бактериофаги и комменсальные эукариотические вирусы, общие патогенные вирусы, такие как вирус гриппа, риновирус и убивающий младенцев респираторный синцитиальный вирус (RSV) [102]. Восприимчивость к вирусам варьируется в зависимости от возраста, иммунокомпетентности и наличия сопутствующих респираторных нарушений. Вирусные инфекции дыхательных путей могут вызывать дисбиоз микробиома легких, и, наоборот, состав микробиома легких может влиять на восприимчивость и тяжесть вирусной инфекции. Бактериофаги играют ключевую роль в модуляции бактериальной микробиоты легких и являются потенциальным средством терапии легочной инфекции, особенно в контексте устойчивости к противомикробным препаратам [102].

Хорошо известно, что вирусные инфекции обычны в холодную погоду и чаще поражают людей с пониженным иммунитетом. Легче подхватить вирусную инфекцию от других людей и особенно после длительного нахождения в замкнутом пространстве. Диагностировать вирусную инфекцию можно по симптомам, но не всегда это будет точно – лучше провести анализы крови или мочи. Осложнения от вирусных инфекций, если не лечить их быстро и правильно, могут быть тяжелыми, особенно для пожилых людей [100].

Большинство вирусов, в конечном итоге, уничтожаются иммунной системой, но люди с ослабленным иммунитетом могут испытывать большие трудности при вирусной инфекции. Иммунодефицитные пациенты могут тяжело и длительно болеть и чаще умирать. Варианты лечения вирусной инфекции зависят от типа заразившего вируса, общего состояния, возраста и области поражения пациента. Противовирусные препараты могут помочь иммунной системе организма бороться с вирусом, но, чтобы они были эффективными, необходимо применять их в первые сутки после первоначального заражения [101]. После 48 часов лекарство будет почти бесполезным, но не для людей пожилого возраста и лиц с ослабленным иммунитетом. Вирусы, поражающие кожу, могут быть убиты экстремальными физико-химическими воздействиями. Лечить их антибиотиками, убивающими бактерии, бесполезно и к тому же – вредно. Бородавки, вызванные вирусом, эффективно лечатся, например, быстрым замораживанием с помощью жидкого азота.

Вирусные инфекции могут вызывать у пациента чувства слабости и усталости. Рекомендовано обильное питье, отдых, термометрирова-



ние, иногда и прием обезболивающих препаратов [100; 101]. Организм после контакта с вирусом инициирует систему гуморального иммунитета, направленную на его блокировку и выведение. Все это помогает вернуть пациента к номинальному уровню комфорта.

Лечить вирусные инфекции у маленьких детей сложнее, чем у взрослых – они капризничают, плохо принимают лекарства. Взрослым, которые заражаются вирусными инфекциями, рекомендовано прислушиваться к своему организму. Нередко бактериальную инфекцию можно ошибочно принять как вирусную. Поэтому вирусные инфекции должны быть диагностированы врачом, который и определит, какие из них надо лечить противовирусными препаратами, а какие пройдут сами.

Микробиом играет значительную роль в нормальной функции легких и болезни. Предполагается, что инфицирование ВИЧ изменяет микробиом легких [103]. На сегодня публикаций по микробиому легких при ВИЧ-инфекции не так много, но и они позволяют сделать определенные выводы. Так, микробиомы у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных лиц оказались практически сходными между собой. Однако у лиц с признаками болезни наблюдается изменения у микробиома альвеол, что выражается в потере их качественного и количественного состава [103]. После эффективной терапии альвеолярный микробиом у ВИЧ-инфицированных лиц содержал повышенное количество сигнатурных бактерий. Отклонения от нормы (пертурбации) в легочных вирусных сообществах при ВИЧ-инфекции также связаны с признаками воспаления легких. Вполне вероятно, что изменения микробиома и виroma способствуют развитию воспаления легких у пациентов, живущих с ВИЧ. Учитывая известный значительный иммунодефицит при ВИЧ-инфекции, неудивительно, что у этих лиц можно обнаружить изменения в микробиоме легких.

Таким образом, по сравнению с другими участками тела, изучение микробиома легких является относительно новым. Изучение взаимодействия вирусов и бактерий в легких на уровне сообщества еще находится в начале пути. Тем не менее, накопленные данные свидетельствуют о том, что микробиом легких может играть значительную роль в нормальной функции легких при различных легочных заболеваниях и является интересной областью будущих исследований с потенциалом для получения терапевтических побед.

## Глава 2. ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ ПАНДЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-CoV-2

### 2.1. ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ 2019–2020 ГОДОВ

Коронавирусы (CoV) были впервые обнаружены в 1960-х годах [104]. Они известны наличием смертоносных штаммов, которые вызывают изнурительные болезни у млекопитающих – летучих мышей, верблюдов, собак, мелких грызунов, кошек, гималайской циветты (*Paguma larvata*), и даже у птиц [105; 106]. Коронавирусы имеют одноцепочечный РНК-геном (от 26 до 32 килобаз) [107]. Большинство коронавирусов вызывают серьезные инфекции дыхательных путей, а общие симптомы включают лихорадку, респираторные симптомы, одышку, кашель и затрудненное дыхание. Инфекция может вызывать тяжелый острый респираторный синдром, пневмонию, почечную недостаточность и часто заканчивается гибелью заболевшего.

Первым представителем коронавируса был вирус инфекционного бронхита, обнаруженный у цыплят, затем были выделены 4 коронавируса от человека [108]. Позже были идентифицированы и другие члены этого семейства, такие как SARS-CoV (тяжелый острый респираторный синдром) в 2003 году, HCoV NL63 (человеческий коронавирус NL63) в 2004 году, HCoV U1 (человеческий коронавирус U1) в 2005 году, MERS-CoV (ближневосточный респираторный синдром) в 2012 году. Новый коронавирус, обнаруженный в 2019-20 годах, был обозначен как 2019-nCoV или COVID-19.

В настоящее время существует огромное количество информации по COVID-19, и мы знаем, что этим пандемическим вирусом теперь заражено по всему миру более 10,496 млн. человек, а погибло 511067 (данные статистики на 30.06.2020) [110]. Вирус, называемый также SARS-CoV-2, очень контагиозен, а болезнь, к которой он приводит, может проявляться у пациентов по-разному. Так, некоторые зараженные не проявляли никаких симптомов и даже не знали, что они больны, молодые умирали от инсульта, а пожилые люди, которые в наибольшей степени рискуют подхватить коронавирусную инфекцию из-за целого «букета» сопутствующих болезней, благополучно выздоравливали от COVID-19. Свиристость и необычность коронавируса захватывает дух и сильно

беспокоит мировое сообщество. Вирус вызывает серьезные трудности с дыханием, вынуждая применять аппараты для искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Инфекция SARS-CoV-2 сопровождается такими симптомами как озноб, высокая температура, чихание с кашлем и заложенность носа, головная и мышечная боль, болезненное горло, потеря способности чувствовать вкус и запах, возможна тошнота, рвота и диарея.

Новый коронавирус 2019 года первоначально возник как часть крупной вспышки респираторных заболеваний, сосредоточенной в г. Ухань китайской провинции Хубэй. Исследователями из США было показано, что коронавирус SARS-CoV-2 таксономически тесно связан с атипичными вирусами ОРВИ и атипичными коронавирусами летучих мышей [111]. Ученые заметили, что SARS-CoV-2 по своему строению очень похож на SARS-CoV-1, который впервые был зафиксирован у людей в 2003 году – 86% их геномной последовательности совпадают. В то же время у него выявлены свойства, характерные доброкачественному коронавирусу человека – HCoV-NKU1. Однако главной отличительной особенностью SARS-CoV-1 является крайне высокая летальность – до 10%, причем при не очень быстром распространении. HCoV-NKU1, наоборот, высококонтагиозный, но относительно безвредный. По мнению ученых, именно сочетание свойств этих двух вирусов делает SARS-CoV-2 таким опасным. Более того, они нашли в структуре спайкового белка нового коронавируса элемент, отвечающий за проникновение вируса в клетку – особую петлю из четырех аминокислот, которая не встречается в других известных коронавирусах. Из спайкового белка S сложены шипы на поверхности коронавируса, с помощью которых он может прочно удерживаться на рецепторах здоровых клеток (рис. 5).

Были установлены и морфометрические параметры COVID-19: диаметр – около 100 нм, объем – около  $10^6$  нм<sup>3</sup> и масса – около  $10^3$  МДа [112]. Также показано, что новый SARS-CoV представляет собой оболочечный РНК-содержащий вирус с геномом длиной около 30000 нуклеотидов; он кодирует неструктурный репликационный комплекс и структурные белки, включая спайковый шиповидный (S), оболочечный (E), мембранный (M) и нуклеокапсидный (N) белки [113; 114].

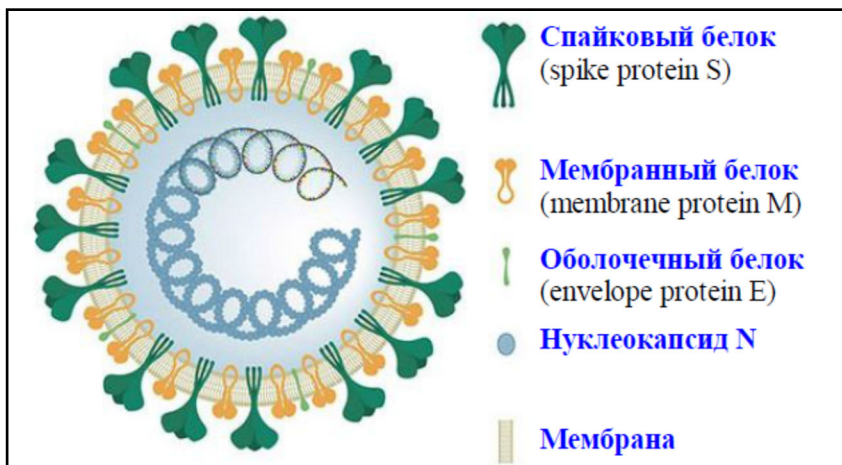


Рис. 5. Строение SARS-CoV-2

*Примечание.* Взято из [112] и нами переработано.

Протеолитический фермент фурин расщепляет спайковый белок S на две части: S1 и S2 протеины. Далее протеин S1 прикрепляется к ACE2 (ангиотензин превращающий фермент), который является клеточным рецептором для коронавируса [113]. В это время протеин S2 дорасщепляется протеазой TMPRSS2. Результатом этих двух процессов является слияние мембраны вируса и хозяина с последующим высвобождением вирусного генома в цитоплазме клетки. С этого момента вирус захватывает механизм управления инфицированной клеткой, которая генерирует только вирусные частицы, высвобождая их, чтобы повторять процесс заражения новых клеток [114]. Спайковый протеин формируют внешний слой коронавируса и защищают его РНК. Структурные белки помогают собирать и выпускать новые копии вируса.

Следует также добавить, что протеолитический фермент фурин присутствует в различных органах человека – легких, печени и тонком кишечнике [111]. Это свидетельствует о том, что вирус может атаковать несколько органов сразу и в этом особая опасность COVID-19 для человека.

## 2.2. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ COVID-19

После стремительного распространения COVID-19 по миру были предприняты различные подходы по лечению инфицированных пациентов. Самым очевидным и доступным шагом было взятие на вооружение опыта лечения других болезней вирусных этиологии, т.е. проведение терапии по аналогии и часто экспериментально. Но, чтобы с новым возбудителем эффективно бороться, необходимо научиться выявлять «врага» в организме и знать, как он проникает в клетку, преодолевая систему защиты организма. Проблема усугубляется еще и тем, что вирусные возбудители инфекций в десятки раз мельче бактерий, они чрезвычайно изменчивы и высоко контагиозны. На помощь приходят электронно-микроскопические, иммуноферментные, молекулярно-генетические и другие современные методы изучения вирусов.

Борьба с инфекционными болезнями как бактериальной, так и вирусной этиологии строится на принципах этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения.

Эффективность этиотропного лечения, представляющего собой прямое устранение возбудителей, напрямую зависит от специфичности противовирусных препаратов. Однако у всей существующей линейки противовирусных препаратов никакой специфичности против SARS-CoV-2 еще нет. Патогенетический подход строится на применении стимулирующих, укрепляющих и противовоспалительных препаратов, призванных повысить сопротивляемость организма к инфекции. Такая терапия, и в этом ее сила, настраивает собственные защитные силы против инфицирующего агента, чтобы нейтрализовать его и вывести из организма. В то же время в таком лечении доминирует фактор времени, поскольку вирусы после проникновения в клетки стремительно реплицируются, быстро «нокаутурия» организм.

Симптоматическое лечение направлено на устранение последствий и осложнений от болезней. Оно, напрямую не затрагивая возбудитель, призвано помочь организму быстрее выздороветь.

На сегодняшний день наибольшее число наработок в борьбе с новым коронавирусом осуществлено, по нашему мнению, в направлении патогенетического и симптоматического лечения, примеры которого рассмотрим ниже. Обнадуживает тот факт, растиражированный в СМИ, что уже к осени 2020 года ожидается появление двух

вакцин против COVID-19. И это будет в России существенным шагом для прямого устранения возбудителя данной болезни.

**Грибы против вирусов.** Специалисты из новосибирского ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» изучили противовирусный эффект около 500 образцов, полученных из чистых культур высших грибов Сибири. В результате обнаружены перспективные штаммы, активные в отношении ВИЧ-1, вирусов герпеса, гриппа разных субтипов, натуральной оспы, а широко известный в народной медицине берёзовый гриб (чага) подавляет абсолютно все исследованные вирусы. По мнению учёных, биоактивные вещества грибов могут воздействовать на вирусы напрямую, конкурируя с ними за поверхностные клеточные рецепторы, с помощью которых те прикрепляются и проникают внутрь клетки-хозяина [115].

**Антивирусные пробиотики.** Одним из самых безопасных способов неспецифического воздействия на иммунную систему является использование пробиотиков. Пробиотические микроорганизмы (не только молочнокислые бактерии, но и энтерококки, кишечные бактерии и бациллы) способны производить антимикробные субстанции, такие как молочная кислота, перекись водорода, короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины и биосурфактанты [116–118]. Ряд исследований подтвердили потенциальную противовирусную активность некоторых пробиотиков, обусловленную их иммуномодулирующим действием [119]. Дыхательный эпителий при контакте с вирусами генерирует врожденный иммунный ответ, посылая сигналы для активации интерферонов (ИФН) и других провоспалительных цитокинов. Макрофаги и натуральные киллеры (NK-клетки – они же большие гранулярные лимфоциты) сразу же после секреции цитокинов включаются в процесс фагоцитоза и уничтожения как вирусов, так и клеток, инфицированных вирусом.

Механизм, каким образом пробиотики помогают иммунной системе организма нейтрализовать респираторные вирусы, описан в данной работе [119]. Вот его ключевые моменты.

- Пробиотики взаимодействуют с эпителием кишечника и распознаются его дендритными клетками (ДК) с последующим запуском синтеза провоспалительных цитокинов – интерлейкина 12 (IL-12) и гамма-интерферона (IFN $\gamma$ ). Последние отвечают за иммунный ответ со стороны как дыхательной, так и кишечной системы.

- Секретированные в кровотоке IFN $\gamma$  и IL-12 достигают эпителия легких, где помогают альвеолярным макрофагам и NK-клеткам нейтрализовать респираторные вирусы.

- IFN $\gamma$  и IL-12 за счет генерации Т-лимфоцитов (Th хелперов – Th1/Th17) помогают иммунной системе кишечника генерировать специфический ответ путем выработки основных разновидностей лимфоцитов – CD4+ и CD8+ (характеризуют иммунорегуляторный индекс). В итоге усиливается врожденный иммунный ответ организма.

- Посредством активирования выработки IFN $\gamma$  и IL-17 стимулируется сверхэкспрессия генов врожденного иммунитета и в легких с последующей выработкой Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, – TLR7), распознающих консервативные структуры вирусов.

- Некоторые пробиотики запускают механизм дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, способные впоследствии секретировать в легочных тканях специфический компонент иммуноглобулина А (sIgA), который помогает элиминировать респираторные вирусы.

Справедливости ради следует отметить, что некоторые элементы описанного механизма, по мнению авторов, еще нуждаются в экспериментальном подтверждении, но в целом он работоспособен.

Таким образом, пробиотические штаммы бактерий обладают потенциальной способностью остановить вирусную инфекцию за счет стимулирования системы иммунитета организма хозяина [120].

**Возможности противовирусной химиотерапии.** В сезон подъема заболеваемости мы с большой долей вероятности можем столкнуться с источником инфекции. Доказано, что один человек, болеющий ОРВИ или гриппом, может заразить до 30 человек [121]. В связи с этим особую актуальность приобретают быстродействующие средства и способы профилактики острых респираторных инфекций.

Для специфической профилактики гриппа и острых респираторных инфекций, согласно международным и отечественным рекомендациям, можно использовать три группы препаратов:

- производные амантадина (римантадин);
- ингибиторы нейраминидазы (занамибир и осельтамивир);
- ингибитор фузии (умифеновир).

Однако противовирусные препараты, предназначенные для профилактики ОРВИ, не всегда эффективны. В первую очередь это связано с наличием большого числа видов возбудителей острых респираторных инфекций, высокой способностью вирусов к мутациям и, в связи с этим, выработкой устойчивости к используемым против них химиопрепаратам [122].

В настоящее время в профильной литературе рекомендуют десятки химиотерапевтических препаратов, которые, по мнению их разработчиков, могут помочь и в лечении COVID-19. Одни из них, такие как **рибавирин**, **калетра** (лопинавир-ритонавир) и **арбидол**, оказались малоэффективными, другие – **хлорохин**, **парацетамол** и **ремдесивир** – названы как ускоряющие выздоровление.

**Возможности антивирусной иммунотерапии.** Наиболее интересной оказалась группа иммуностропных лекарств с противовирусной активностью, такие как **авиган** (фавипиравир), **анаферон**, **эргоферон**, **генферон лайт**, а также **вакцина мРНК-1273** и поликлональный **анти-SARS-CoV-2-гипериммунный глобулин (H-IG)** [123].

Американские ученые предложили использовать для терапии нового коронавируса антитела, находящиеся в крови людей, переболевших и успешно излечившихся от COVID-19. По мнению ученых, внедрить этот метод иммунотерапии можно очень быстро, не дожидаясь разработки столь ожидаемой вакцины [124], что и происходило в практике. Лежащий в его основе метод пассивной терапии антителами был разработан еще в 1890-х годах и широко использовался в прошлом веке в борьбе с распространением кори, полиомиелита, эпидемического паротита и гриппа. В основе метода лежит создание т.н. реконвалесцентной сыворотки, содержащей вирусные антитела, полученные из крови переболевших пациентов. Эта сыворотка не является полноценной вакциной и не может на сто процентов защитить от заражения COVID-19. В то же время ее введение позволит замедлить распространение вируса SARS-CoV-2 и, тем самым, как считают ученые, выиграть время на создание полноценной вакцины. Метод был успешно применен китайцами в провинции Ухань, о чем было много сообщений в СМИ.

**Практика лечения больных коронавирусом.** На сайтах ВОЗ и Минздрава говорится, что для коронавируса SARS-CoV-2 пока не существует специфических высокоэффективных методов лечения. Врачи назначают необходимый медикаментозный препарат исходя



из симптомов, которые есть у пациентов. Иногда требуется вспомогательная терапия – вентиляция легких или кислород.

Минздрав России составил список препаратов для лечения больных коронавирусом [125]. В него вошли **хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир плюс ритонавир, азитромицин** (в комбинации с гидроксихлорохином), **препараты интерферонов**. На стадии клинических испытаний находятся **умифеновир, ремдесивир и фаВИПравир**. Те, кто контактировал с зараженными, для профилактики могут принимать **гидроксихлорохин и мефлохин**.

Особое внимание уделяется неспецифическим средствам профилактики – мытью рук с мылом и протирание их спиртосодержащим антисептиком, соблюдение социальной дистанции, ношение в общественных местах масок для защиты органов дыхания от попадания вирусов, проветривание помещений и прочее. Все эти меры подробно прописаны в инструкции Роспотребнадзора по профилактике коронавируса для организаций (<http://profilaktika.su/instruktsiya-rosпотреbnadzora-o-profilaktike-koronavirusa/>).

Конечно же, в стремлении дезинфицировать себя по максимуму важно и не навредить своему организму. Например, избегать дезинфицирующих средств, содержащих триклозан и метанол, чтобы окончательно не уничтожить уникальный микробиом своей кожи рук [22].

К мероприятиям для поддержания здоровья и профилактике респираторных болезней в холодные периоды года, на которые пришла и пандемия COVID-19, следует также отнести здоровое питание, включающего витамины, микроэлементы, иммуномодуляторы и адаптогены, а также молочнокислые продукты с пробиотиками. Последние важны для формирования и поддержания системного иммунитета, а также эффективной противoinфекционной защиты [119; 121].

Китайские и корейские эксперты для лечения больных с синдромом острого респираторного синдрома коронавируса SARS-CoV-2 рекомендуют использовать **ремдесивир, софосбувир, лопинавир, интерферон альфакон-1** в комбинации между собой и кортикостероидами [126].

**В ожидании новых противокоронавирусных средств.** Наиболее эффективным средством против инфекционных болезней как вирусной, так и бактериальной этиологии остаются вакцины. Сейчас вакцины против COVID-19 разрабатывают по всему миру.

Только в нашей стране в этом направлении работают 14 научных групп (данные СМИ). Сейчас в России проходят клинические исследования антикоронавирусной вакцины, разработанной Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава совместно с 48-м ЦНИИ войск радиационной, химической и биологической защиты Минобороны. В случае успешных испытаний эта вакцина будет производиться на мощностях фармацевтической компании «Р-Фарма» в Ярославле при поддержке Российского фонда прямых инвестиций.

Однако средствами быстрого действия вакцины не являются. Они служат для предотвращения инфекционных болезней, которыми здоровый человек может заразиться, попав в очаг распространения патогена. Поэтому необходимы и лекарственные средства немедленного действия для быстрой локализации инфицирующего агента, его инактивации и выведения из организма.

Ученым-вирусологам удалось приблизиться к разгадке механизма проникновения коронавируса в клетки носителя [127]. Ключевым моментом этого механизма является специфический белок – ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), участвующий в механизме регуляции кровообращения (в т.ч. и артериального давления) и проводящим коронавирус в клетку. Его максимальная концентрация наблюдается в клетках легких, а активность зависит от возраста человека. Именно поэтому главными мишенями коронавируса считаются люди в возрасте старше 70 лет, а также пациенты с диагностированной гипертонической болезнью, регулярно принимающие антигипертензивные средства, повышающие активность белка ACE2.

**Альфа-кетоамиды** способны блокировать размножение нового коронавируса, о чем сообщили ученые из Китая и Германии [128]. Эти вещества после целенаправленной модификации получили способность блокировать активность протеазы вируса SARS-CoV-2 (фурина), расщепляющей спайковый белок S на S1 и S2 пептиды. Для этого авторы получили кристаллическую структуру вирусного белка и его комплекса с ингибитором. Улучшенные вещества не распадаются в клетках человека, а тестирование на мышах показало, что препарат после попадания в легкие задерживается в них почти на 3 часа. Ингаляции альфа-кетоамидов не вызывает побочных эффектов и, как считают ученые, на их основе можно разрабатывать противовирусный препарат.

**Метилпреднизолон.** Его с помощью продвинутой платформы искусственного интеллекта Advaita, iPathwayGuide выбрали среди существующих препаратов в качестве клинически эффективного средства против COVID-19 [129]. Независимое клиническое исследование на 200 заболевших показало, что курс метилпреднизолона способен значительно снизить число пациентов, переводимых в отделение интенсивной терапии, а также смертность.

**Ивермектин,** по заявлению ученых из австралийского Университета Монаша, способен сдерживать COVID-19 [130]. Ивермектин, разработанный как антипаразитный препарат, оказывает противовоспалительное действие путем подавления выработки цитокинов.

**Липосомальный лактоферрин** (Lactyferin™ Forte, Sesderma Laboratories) испанскими учеными рассматривается как потенциальное средство профилактики и лечения COVID-19 [131]. Его противовирусная активность связана с конкуренцией за рецепторы клеточной мембраны, которые обычно используются вирусами для проникновения в клетки. Лактоферрин, в частности, блокирует ACE2 и предотвращает связывание шиповидного спайкового белка S вируса с клеткой-хозяином и этим действием препятствует слиянию вируса с клеточной мембраной и прохождению внутрь клетки.

### 2.3. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ АНТИВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Антибиотики в лечении COVID-19.** Иммуитет человека зависит от состояния его микрофлоры. Известно, что в пищеварительном тракте, например, обитают десятки триллионов содружественных микроорганизмов, которые в результате конкуренции за питание, сдерживают размножение опасных патогенов. В нем же на пейеровых бляшках концентрируются до 70% всех иммуномодулирующих клеток. От пробиотических бактерий они получают сигналы в виде молекул низкомолекулярных пептидов, короткоцепочечных жирных кислот, запускающие и тренирующие иммунитет.

Антибиотики нарушают целостность иммунной системы, убивая наряду с вредными микроорганизмами и пробиотические бактерии. Иммуитет становится слабее, снижается способность противостоять инвазиям патогенных микроорганизмов и вирусов.

Клетки иммунной системы, которые в норме распознают патогенные вирусы и вырабатывают к ним антитела, со временем теряют эти свойства. Последующие генерации иммунокомпетентных клеток будут все меньше реагировать на потенциальные угрозы поступающих в организм бактерий и вирусов. В результате у людей преклонного возраста, иммунитет которых особенно сильно снижен антибиотиками, по статистике отмечается самый высокий уровень летальности от COVID-19.

**Интерфероны в лечении ОРВИ и SARS-CoV-2.** Интерфероны (ИФН/IFN) – специфические цитокины, с помощью которых инициируется запуск противовирусной защиты клетками нашего организма. Интерфероны, как важная часть врожденного иммунитета, вырабатываются клетками в ответ на обнаружение вирусов и сигнализируют о переходе системы в т.н. «антивирусный режим». Это происходит за счет активации интерферон-стимулируемых генов (ISGs), многие из которых имеют прямые противовирусные функции, такие как блокирование вирусного входа или ингибирование репликации их генома. Однако известно, что коронавирусы подавляют ИФН. Имеются и более категоричные высказывания в отношении лечения интерферонами других вирусных инфекций: «следует признать использование этих препаратов для профилактики и лечения ОРВИ не целесообразным. Более того, с точки зрения профессионала-иммунолога, необходимо подчеркнуть, что назначение иммуностропных средств с эпизодическими ОРВИ вообще не требуется» [132]. В исследованиях же на мышах показано, что раннее, но не позднее лечение ИФН может защитить животных от коронавирусной болезни [133].

Справедливости ради стоит отметить, что лечение ИФН может быть эффективным лишь в комбинации с другими препаратами. Так, результаты клинических испытаний на II фазе **интерферона бета-1b** в сочетании с противовирусным препаратом **лопинавиром** продемонстрировали сокращение сроков выздоровления от инфекции SARS-CoV-2 [134].

**Цитокиновый шторм и его провокаторы при лечении SARS-CoV-2.** Цитокины координируют реакцию организма на инфекцию и вызывают воспаление, но в некоторых случаях, как показано на примере COVID-19, они высвобождаются в чрезмерном или неконтролируемом количестве. Этот цитокиновый шторм может приве-

сти к функциональной недостаточности сердечно-сосудистой, легочной и почечной систем человека, часто заканчивающийся летальным исходом [133; 135].

Коронавирусная инфекция приводит к активации моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Последующее высвобождение ИЛ-6 запускает каскад амплификации, который приводит к цис-передаче сигналов с дифференцировкой Т-лимфоцитов в TH-17 и к транс-передаче сигналов на многие типы клеток, например, эндотелиальные. Обусловленный этим прирост системных цитокинов вносит вклад в патофизиологию тяжелого течения COVID-19, включая гипотензию и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), которые, однако, можно лечить антагонистами ИЛ-6, такими как **тоцилизумаб, сарилумаб и силгуксимаб** [136].

По мнению некоторых врачей при заражении тяжелыми вирусными инфекциями, в том числе новым коронавирусом, иммуномодуляторы могут быть опасными [137]. Организм при коронавирусной инфекции вырабатывает много цитокинов, которые могут привести к цитокиновому шторму – потенциально летальной реакции иммунной системы. Поэтому применение иммуномодуляторов – вопрос противоречивый. С одной стороны, мы подготавливаем иммунную систему, активируя ее защитные функции, с другой – одновременно истощаем ее. Как ни банально это звучит, но лучший способ поддерживать иммунную систему в активном состоянии – это здоровый образ жизни и рациональное питание с применением пробиотиков. И все-таки с коронавирусной инфекцией надо бороться с помощью специально разработанных препаратов, а не иммуномодуляторами. Над созданием препаратов, специфически блокирующих SARS-CoV-2, работают передовые коллективы ученых и специалистов, располагая самыми свежими знаниями о природе и генетике вируса, особенностях его репликации и генетике. Другой альтернативы нет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Микробиоты кишечного тракта, кожных покровов и слизистых оболочек человека по причине доступности проб для анализа являются наиболее изученными [1; 2; 4; 7; 8; 12]. До недавнего времени информации по респираторному микробиому было не много, поскольку необходимо было научиться правильному забору и анализу проб из легких, учитывая специфику этого органа [29]. С применением метода ПЦР-скрининга бактериальной 16S РНК, не требующего культивирования микроорганизмов, в легких было выявлено уникальное микробное сообщество [7; 17; 29; 39–41]. По численности оно значительно уступает количеству микроорганизмов, обитающих в ЖКТ, в ротовой полости и верхних дыхательных путях. Согласно опубликованным данным был сделан вывод о том, что слизистая оболочка легкого имеет собственный резидентный микробиом [29].

По мнению специалистов, существует три основных фактора, определяющих микробиом здоровых легких. Это миграция микроорганизмов вниз из верхних дыхательных путей, их утилизация макроорганизмом и местные условия роста [32; 38]. Легочному микробиому в связи с тяжестью лечения больных при ОРВИ в настоящее время уделяется все больше внимания. Появляются убедительные доказательства того, как важно поддерживать в целостности свой микробиом, не разрушая его бесконтрольным приемом химиотерапевтических препаратов или применяя их с особой осторожностью.

В последние десятилетия появление и распространение устойчивости к антибиотикам среди бактериальных патогенов стало серьезной угрозой для здоровья населения [22].

Кишечник человека содержит густонаселенную микробную экосистему – кишечную микробиоту, – в которой имеются все возможности для горизонтального переноса генетического материала, включая гены устойчивости к антибиотикам. Это же касается и микробиоты легких. Последние технологические достижения позволяют проводить в масштабах всей микробиоты исследования по оценке разнообразия и динамики генов устойчивости к антибиотикам. Гены, придающие устойчивость к антибиотикам, повсеместно присутствуют не только в кишечной, но и в легочной микробиоте. Горизонтальный перенос генетического материала, включая гены

устойчивости к антибиотикам, через конъюгацию и трансдукцию является частым явлением в кишечной микробиоте [138]. В основном это непатогенные кишечные комменсалы, поскольку они доминируют в микробиоте здоровых людей. Перенос генов резистентности от комменсалов к обитающим в кишечнике условно-патогенным микроорганизмам может способствовать появлению штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, о чем свидетельствуют детерминанты резистентности к ванкомицину, общие для анаэробных комменсалов кишечника и нозокомиального патогена *Enterococcus faecium*.

Масштабных исследований по переносу генов резистентности среди комменсальных микроорганизмов легких и нижних дыхательных путей еще не проводилось, но принципиальная возможность такой передачи имеется. Как не парадоксально, но частым последствием длительного приема антибиотиков является рост вирусно-бактериальных инфекций и их осложнения [22; 139].

Принято считать, что микробная колонизация слизистых оболочек начинается с рождения человека и разнообразится в течение первых месяцев его жизни [58]. Этот процесс обусловлен, главным образом, ранними экологическими воздействиями, которые и становятся определяющими состава микробиома. Микробиом разнообразнее у деревенских жителей, где имеются на то фермы с разнообразным скотом и птицей, дома с детьми и домашними животными [72]. Ранняя микробиота, вероятно, выполняет важные функции, включая морфогенез дыхательных путей, устойчивость к патогенам и развитие иммунной системы. Микробный дисбиоз или дисбаланс, вызванный измененным воздействием факторов образа жизни, включая лечение антибиотиками, сопровождается сбоями иммунитета. Это, в свою очередь, приводит к избыточному микробному росту, инфекции и воспалению.

Сдвиги в микробных сообществах связаны с ранними стадиями респираторных заболеваний, включая острую инфекцию, хронические хрипы и астму [58; 72]. Пневмония, с учетом новых представлений о легочном микробиоме, может быть определена в экологических терминах как острая потеря биоразнообразия вследствие чрезмерного роста одного или нескольких патогенных микроорганизмов, вызывающих воспаление и повреждение легких [70]. Если здоровые легкие похожи на Антарктиду, где условия не очень хороши для размножения, то больные легкие больше напоминают

тропический остров, где условия среды позволяют персистировать и размножаться определенным группам бактерий [29].

Выявление и характеристика респираторных инфекций стала возможной благодаря применению современных методов клинической метагеномики. Метагеномика – это, по определению, прямая идентификация и характеристика всех геномов в пределах образца [56]. Клиническая метагеномика позволяет заменить классические культуральные методологии диагностики инфекции из-за ее непредвзятого подхода и быстрого получения результатов. Более того, возможности метагеномики с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS), позволяющих не только на порядки ускорить процесс определения нуклеотидных последовательностей, но и выявлять новые микробные сообщества [15]. В повседневной врачебной практике не обойтись без разработки системы лабораторных тестов, которая включала бы платформу для тестирования несколько респираторных патогенов, в том числе и SARS-CoV-2, что ускоряло бы их идентификацию с последующим развертыванием работ по созданию препаратов антипатогенного действия.

Теперь является доказанным фактом, что именно индигенные микроорганизмы становятся барьером на пути экзогенной инфекции, участвуя в обезвреживании токсинов, торможении колонизации патогенной флоры при попадании в различные органы и системы [6]. Именно первые микроорганизмы и факторы окружающей среды, с которым сталкивается ребенок, формируют и тренируют впоследствии весь наш иммунитет [17].

Иммунитет – эволюционно создаваемая трехуровневая система защиты нашего организма. И как она работает теперь хорошо известно [140]. Напомним, что **к первому уровню** защиты на пути патогенов относят естественные барьеры организма – кожа с ее кератиновым покрытием, слизистые оболочки с их естественной микрофлорой и желудок с его кислой средой. **Вторым уровнем** является врожденный иммунитет. Его главные представители – клетки и белки плазмы крови. Белки плазмы крови, а это иммуноглобулины и интерфероны, помогают иммунной системе бороться с инфекциями. Иммуноглобулины (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE) вырабатываются в лимфоузлах и селезёнке В-лимфоцитами в ответ на попадание в организм чужеродных биологических структур – антигенов. Врожденный иммунитет инициирует запуск системы



реакций по формированию приобретенного (адаптивного) иммунного ответа. **Третий уровень** иммунитета направлен исключительно на конкретный патоген, который сумел преодолеть первые два. Ответственными за это клетками являются Т- и В-лимфоциты. Они получают информацию о микробе через макрофаги и дендритные клетки, размножаются и прицельно уничтожают попавший микроб. При этом В-клетки направлены против бактерий, а Т-клетки – против вирусов, грибов и опухолевых клеток.

Таким образом, наша иммунная система имеет целый арсенал различных клеток, органов и механизмов, чтобы отличать клетки собственного организма от генетически чужеродных объектов, уничтожая последние и выполняя свою главную функцию — поддержание генетического гомеостаза.

Но всегда ли наш иммунитет справляется с новыми угрозами, которые несут быстро мутирующие вирусы и особенно те из них, которые вызывают острые респираторные заболевания? На примере пандемии, вызванной COVID-19, видно, что иммунитет, действительно, сразу не справляется, но помогать ему, применяя интерфероны, может быть даже опасно [132; 137]. При коронавирусной инфекции случается т.н. «цитокиновый шторм» – потенциально летальная реакция иммунной системы [136; 135]. Поэтому дополнительное применение иммуномодуляторов только истощает иммунную систему [137].

Существует мнение, что против COVID-19 надо применять специальные препараты, а не иммуномодуляторы, и с этим трудно не согласиться. К сожалению, на сегодняшний день эффективных ковидотропных препаратов нет. Сегодня COVID-19 вынуждены лечить препаратами, которые используют при ВИЧ, гепатите С, лихорадке Эбола, малярии и других болезнях. Это, прежде всего, лопинавир, рибавирин, ивермектин, рекомбинантный интерферон бета-1b, ремдесивир, гидроксихлорохин и хлорохин, тоцилизумаб, сарилумаб и силтуксимаб [130; 134; 136]. Их назначают при тяжелом и среднетяжелом течении болезни в определенной степени эмпирически, чтобы облегчить течение пневмонии и подавить «цитокиновый шторм». С точки зрения доказательной медицины эффективность этих лекарств при COVID-19 в полной мере ещё не установлена. Да это и невозможно, учитывая короткий период существования болезни и трудность организации масштабных клинических испытаний во время эпидемии.

Поддержать иммунную систему в активном состоянии может здоровый образ жизни и питание с применением пробиотиков. В литературе описаны подходы по разработкам прототипов препаратов и вакцин, специфически блокирующих COVID-19, но для их производства нужно время, прежде чем они пройдут все необходимые уровни проверки и сертификации [128–131]. Однако при должной настойчивости и коммерческом желании, эти сроки могут быть сокращены. Например, первая партия российского препарата против коронавируса **авифавир**, созданным Российским фондом прямых инвестиций и группой компаний «ХимРар» на основе японского «Фавипиравира», уже поступила в больницы Московской, Ленинградской, Новгородской, Кировской и Нижегородской областей, а также в Татарстан и Екатеринбург [144].

С другой стороны, в стремлении быстрее других сделать лекарство против коронавируса не хотелось бы получить «мину» отсроченного действия. Поэтому важны полноценные клинические испытания кандидатов в препараты, на которые, к сожалению, могут уйти несколько лет.

Информация о заболевании COVID-19 на сегодняшний день доминирует над любой другой – по этой теме выходит более 10 научных статей в день и порой сопровождается большим количеством недостоверной информации [141]. Разобраться в таком потоке информации непросто. Например, группой американских ученых из лаборатории Колд-Спринг-Харбор, а также Института медицинских исследований им. Файнштейна (Нью-Йорк) была испытана эффективность **фамотидина** – антагониста гистамина-2 на людях с симптомами COVID-19 без их госпитализации. Показано, что высокие дозы этого безрецептурного препарата после перорального приема хорошо переносились пациентами и улучшали их самочувствие [142]. Данный препарат применяется для лечения и профилактики рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, состояния, сопровождающегося повышенной секрецией желудочного сока. Как эту информацию соотнести с действием фамотидина на COVID-19? Может фамотидин, залечивая язвы, делает кишечный тракт непроницаемым от попадания коронавируса SARS-CoV-2 в кровяное русло?

В середине июня 2020 года чуть ли не сенсацией стало заявление гендиректора ВОЗ Тедроса Гебрейесуса о «научном прорыве» в лечении коронавируса [145]. Согласно результатам исследований

британских ученых в Оксфорде, кортикостероид **дексаметазон** – известный препарат иммунодепрессивного и противовоспалительного действия, снижал 20-35% риск смерти пациентов, которые находились на кислородном лечении, либо были подключены к ИВЛ. Дексаметазон десятилетиями используется для лечения астмы и артрита, он недорог, его можно давать внутривенно или через рот [146]. Вскоре после опубликования результатов правительство Великобритании немедленно разрешило использование дексаметазона для пациентов, госпитализированных с COVID-19, которым требовался кислород, включая тех, кто находился на ИВЛ. Конечно же, это никакой не прорыв, а улучшенный английскими врачами метод лечения коронавирусной инфекции. Данный препарат, конечно же, хорош тем, что облегчает состояние и спасает от смерти третью часть «ковидных» больных, но не блокирует сам коронавирус.

Трудно не согласиться, что для разработки целевых препаратов ковидотропного действия невозможно обойтись без информации, раскрывающей истинные механизмы заражения человека SARS-CoV-2 [111; 113; 114]. Большой интерес, например, привлекают результаты исследований, опубликованных Sungnak et. al. в Nature Medicine [143]. Ими показано, что рецепторный белок ACE2 и протеаза TMPRSS2, которые могут активировать вход SARS-CoV-2, экспрессируются в клетках различных органов, в том числе и внутренней оболочке носа. Авторы показали, что слизь-продуцирующие бокаловидные клетки и реснитчатые клетки в носу имеют самые высокие уровни обоих белков COVID-19 из всех клеток в дыхательных путях и поэтому именно они представляют наиболее вероятный первоначальный путь проникновения исследуемого вируса. Попадая в кровь, вирус поражает переносчики кислорода – эритроциты. Коварство вируса SARS-CoV-2 заключается еще и в том, что он может атаковать несколько систем организма: имеются многочисленные сообщения о серьезных сердечно-сосудистых проблемах (утечка кровеносных сосудов), инсульте, нарушении функций органов вкуса и обоняния [101; 104; 107; 111; 147]. Чтобы обеспечить основу для разработки потенциальных методов лечения COVID-19 и ограничить распространение SARS-CoV-2 важно знать, на какие органы и системы организма, кроме легких, он действует, через какие еще типы клеток человека он передается и как реплицируется.

И напоследок – самая свежая новость, опубликованная на днях в журнале *Nano Letters* [148]. Исследователи из Калифорнийского и Бостонского университетов разработали «наноспонги» – новую наноразмерную систему доставки лекарств, которую они позиционируют как «приманку» для вирусов. Наноспонги состоят из биоразлагаемых наночастиц полимера, покрытых фрагментами клеточной мембраны легких. Этим они имитируют живую клетку легких и тем самым нацелены на перехват вируса SARS-CoV-2, который, будучи заблокированным, уже не способен на размножение. Новая терапевтическая конструкция, как считают разработчики, может помочь в борьбе не только с коронавирусом. Наноспонги они надеются адаптировать также для борьбы практически с любым вирусом, включая возбудителей гриппа, Эбола, Марбурга и Ласса. Время покажет, поскольку на сегодняшний день имеются лишь результаты лабораторных экспериментов на культуре клеток [148].

При пока еще отсутствии надежно блокирующих SARS-CoV-2 препаратов, правильными действиями, наряду с обязательным соблюдением надлежащей санитарии, будет укрепление иммунитета через нормализацию микробиоты организма. Это, прежде всего, сбалансированная натуральная диета с пробиотиками, антиоксидантами и микроэлементами, санирование дыхательных путей с использованием натуральных эфирных масел (ароматерапия), физические упражнения для поднятия мышечного тонуса и укрепления психики.

Подводя итоги аналитических изысканий, посвященных микробиоме легких, можно сделать следующие выводы.

1. Изучение микробиома легких по сравнению с другими участками тела, имеющими собственные микробиомы (кожа, ротовая полость, кишечник, мочеполовая система) является относительно новым объектом исследования. Причиной этому были неверные представления о стерильности легких, специфика забора проб из легких и ограниченность культуральных методов их анализа.

2. Благодаря применению современных методов отбора проб и технологии генетического секвенирования нового поколения описан спектр индигенных микроорганизмов микробиоты и патогенов, количество и активность которых увеличивается при ХОБЛ, туберкулезе и опухолях легких. Имеются доказательства важности поддержания в целостности своего микробиома, не разрушая его бесконтрольным приемом химиотерапевтических препаратов или

применения их с особой осторожностью для защиты от респираторных инфекций. При этом для улучшения профилактики, диагностики и лечения респираторных заболеваний важен системный подход, интегрирующий экспериментальные данные по легочному микробиому с характеристиками хозяина и окружающей среды.

3. Установлено, что легкие содержат специфическое микробное сообщество, независимое от географии проживания и плотности населения. Микробиом здоровых легких представлен *Bacteroidetes* и *Firmicutes*; наиболее часто колонизируют бронхиальное дерево бактерии рода *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria* и *Veillonella*. Реже встречаются потенциально патогенные *Haemophilus* и *Neisseria*. Нижняя дыхательная система легких преимущественно представлена родами *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Megasphaera* и *Sphingomonas*.

4. Функциональность и видовая целостность микробиома легких коррелирует с целым рядом респираторных заболеваний и может играть значительную роль в обеспечении гомеостаза организма, а его изучение является интересной областью будущих исследований с потенциалом для получения в скором времени терапевтических преимуществ. И хотя на сегодня еще нет полной картины развития событий по запуску врожденного и приобретенного иммунитета организма, ясно одно, что микробиом легких первым встречает внешнюю биологическую угрозу и чем он полноценней, тем мощнее будет каскад генерируемых реакций в виде синтеза соответствующих веществ.

5. Бактерии микробиоты на контакт с патогеном отвечают производством сигнальных пептидов, синхронизирующих размножение клеток нормофлоры и запускающий синтез клетками легких интерферона и провоспалительных цитокинов, отвечающих за иммунитет. Последние, будучи секретированные в кровоток, помогают альвеолярным макрофагам и натуральным киллерам нейтрализовать респираторные вирусы. Далее иммунокомпетентные клетки легких запускают целый каскад реакций по выработке пула лимфоцитов, отвечающих за специфический и врожденный иммунитет, а также за секрецию иммуноглобулина А, который помогает элиминировать респираторные вирусы. Некоторые элементы описанного механизма, конечно же, еще нуждаются в экспериментальном подтверждении.

6. Новый коронавирус SARS-CoV-2, вызвавший вспышку пандемии 2019 года, первоначально проникает в бокаловидные и реснитчатые клетки носа. Там он первоначально размножается и затем проникает в легкие – основное место своего нахождения. После его экспрессирования развивается сильная двухсторонняя пневмония. Организм реагирует выработкой большой концентрации цитокинов, которые приводят к повреждению и закупорке сосудов альвеол. В итоге критическая потеря функции переноса кислорода часто заканчивается летальным исходом из-за недополучения его клетками мозга, сердца и мышц.

7. Изучение многочисленных аспектов биологии острой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, становится отправной точкой к развитию исследований в области разработки вакцин и новых ковидотропных лекарств. Понимание филогенетики и эволюции возбудителей респираторных инфекций, а также изучение взаимодействий вируса с хозяином и микробиомом, иммунных реакций хозяина и его путей будет способствовать разработке высокоэффективных схем лечения COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Schwartz A., Rusch V. Microbiota of the Human Body Implications in Health and Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* (eBook). 2016. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4>

2. Микробиота: монография / под ред. Е.Л. Никонова и Е.Н. Поповой. – М., 2019. – 256 с. ISBN 978-5-89084-058-5.

3. Попенко А.С. Биоинформационное исследование таксономического состава микробиоты кишечника человека: дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2014. – 140 с.

4. Степанова Т.Ю. Микробиом ротовой полости человека / Т.Ю. Степанова, А.В. Тимофеева // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 5.

5. NIH Human Microbiome. URL: <https://www.hmpdacc.org/hmp/overview/>

6. Lederberg J. Ome sweet, omicsa genealogical treasury of words // *The Scientist*. 2001. Apr. 2

7. 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. URL: <https://doi.org/10.1038/nature06244>

8. Frank D.N., Pace N.R. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24:4-10. URL: <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f2b0e8>

9. Hooper L.V., Gordon J.I. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001; 292:1115-1118.

10. Li J., Jia H., Cai X., Zhong H., Feng Q., Sunagawa S., et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol*. 2014; 32:834-841. URL: <https://doi.org/10.1038/nbt.2942>

11. Бактерии управляют сознанием людей: миры внутри нас [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mk.ru/science/2018/01/16/bakterii-upravlyayut-soznaniem-lyudey-miry-vnutri-nas.html>

12. Попова Е.Н. Современные представления о микробиоте человека: монография / Е.Н. Попова, И.Г. Гордеев // *Микробиота / под ред. Е.Л. Никонова, Е.Н. Поповой*. – М., 2019. – С. 5–19.

13. Gevers D., Knight R., Petrosino J.F., et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome. *PLoS Biol*. 2012; 10(8): e1001377. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001377>

14. Суворов А.Н. Мир микробов и человек / А.Н. Суворов // Природа. – 2015. – №5.

15. Ilie O.-D., Ciobica A., McKenna J., Doroftei B. and Mavroudis I. Minireview on the Relations between Gut Microflora and Parkinson's Disease: Further Biochemical (Oxidative Stress), Inflammatory, and Neurological Particularities // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2020, Article ID 4518023, 15 p.

16. Dietert R. The Human Superorganism. The Human Superorganism: how the microbiome is revolutionizing the pursuit of a healthy life. Published by Dutton Jul 12, 2016. 352 P. ISBN 9781101983904.

17. Biasucci G., Rubini M., Riboni S., Morelli L., Bessi E. and Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut // Early Human Development, 2010. – Vol. 86, Suppl. 1, p. 13–15.

18. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // Pediatrics, 2006. – Vol. 118, no. 2, p. 511–521.

19. Hunt J.M. / Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) // Clinics in Laboratory Medicine, 2010. – Vol. 30, no. 1, p. 21–45.

20. Marques T.M., Cryan J.F., Shanahan F., et al. Gut microbiota modulation and implications for host health: Dietary strategies to influence the gut-brain axis // Innovative Food Science & Emerging Technologies, 2014. – Vol. 22, p. 239–247.

21. Как выжить в эпоху лекарственной устойчивости бактерий: монография / В.Д. Похиленко, В.В. Перелыгин. – М.: Русайнс, 2019. – 92 с.

22. Wright G.D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity // Nature Reviews Microbiology, 2007. 5 (3): 175-186. doi: 10.1038/nrmicro1614.

23. Kim S., Covington A., and Pamer E.G. / The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens // Immunological Reviews, 2017. – Vol. 279, no. 1, p. 90–105.

24. Van Schaik W. The human gut resistome. Philosophical Transactions of the Royal Society B // Biological Sciences, 2015. – Vol. 370, no. 1670, article 20140087.

25. Sullivan E.L., Nousen E.K., Chamlou K.A., and Grove K.L. The impact of maternal high-fat diet consumption on neural development and behavior of offspring // International Journal of Obesity Supplements, 2012. – Vol. 2, p. 7–13.



26. Gasparrini A. J., Wang B., Sun X. et al. Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome // *Nature Microbiology*, 2019. – Vol. 4, no. 12, p. 2285–2297.

27. Peters J.M., Koo B.M., Patino R. et al. Enabling genetic analysis of diverse bacteria with Mobile-CRISPRi // *Nature Microbiology*, 2019. – Vol. 4, no. 2, p. 244–250.

28. Dickson R.P., Huffnagle G.B. The Lung Microbiome: New Principles for Respiratory Bacteriology in Health and Disease. *PLoS Pathog*, 2015. 11(7): e1004923. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004923>

29. Я выбираю жизнь: как выглядят клетки нашего тела [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://emosurf.com/post/8703>

30. Horikoshi K., Grant W.D. *Extremophiles: Microbial Life In Extreme Environments*. Wiley-Liss, 1998.

31. Что такое мукоцилиарный клиренс? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://fb.ru/article/353672/chto-takoe-mukotsiliarniy-klirens>

32. Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A., Bossley C., et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*, 2010; 5: e8578. pmid:20052417.

33. Ingenito E.P., Solway J., McFadden E.R., et al. Indirect assessment of mucosal surface temperatures in the airways: theory and tests // *J. Appl. Physiol.*, 1987; 63: 2075–2083. pmid:3693240.

34. Wu H., Kuzmenko A., Wan S., Schaffer L., Weiss A., Fisher J.H., et al. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability // *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 1589–1602. pmid:12750409.

35. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*, 2014; 384: 691–702. pmid:25152271.

36. Lighthart B. Mini-review of the concentration variations found in the alfresco atmospheric bacterial populations // *Aerobiologia*, 2000; 16: 7–16.

37. Munyard P., Bush A. How much coughing is normal? // *Arch. Dis. Child.*, 1996; 74: 531–534. pmid:8758131.

38. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., McCloskey L., Beck J.M., Huffnagle G.B., et al. / Spatial variation in the healthy

human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography // *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015.

39. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis // *Lancet Respir. Med.*, 2014; 2: 238–246. pmid: 24621685.

40. Venkataraman A., Bassis C.M., Beck J.M., Young V.B., Curtis J.L., Huffnagle G.B., et al. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome // *MBio*, 2015; 6.

41. Gleeson K., Egli D.F., Maxwell S.L. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects // *Chest.*, 1997; 111: 1266–1272. pmid: 9149581.

42. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M., et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals // *MBio*, 2015; 6.

43. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K., Curtis J.L., et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2013; 187: 1067–1075. pmid: 23491408.

44. Segal L.N., Alekseyenko A.V., Clemente J.C., Kulkarni R. Wu B., et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation // *Microbiome*, 2013; 1: 19. pmid: 24450871.

45. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., Walker N., Scales B.S., Beck J.M., et al. Changes in the lung microbiome following lung transplantation include the emergence of two distinct pseudomonas species with distinct clinical associations. *PLoS ONE*. 2014; 9: e97214. pmid: 24831685.

46. Beck J.M., Young V.B., and Huffnagle G.B. The microbiome of the lung // *Translational Research*, 2012. – Vol. 160, no. 4, p. 258–266.

47. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. The role of the bacterial microbiome in lung disease // *Expert. Rev. Respir. Med.*, 2013; 7: 245–257. pmid: 23734647.

48. Rogers G.B., Zain N.M., Bruce K.D., Burr L.D., Chen A.C., et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis // *Ann. Am. Thorac Soc.*, 2014; 11:496–503. pmid: 24592925.

49. Molyneaux P.L., Cox M.J., Willis-Owen S.A., Mallia P., Russell K.E., et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014; 190: 906–913. pmid: 25184687.

50. Huang Y.J., Nelson C.E., Brodie E.L., Desantis T.Z., Baek M.S., et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 127: 372–381. e371–373. pmid: 21194740.

51. Goleva E., Jackson L.P., Harris J.K., Robertson C.E., Sutherland E.R., et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013; 188: 1193–1201. pmid: 24024497

52. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Prescott H.C., Martinez F.J., Curtis J.L. et al. Analysis of culture-dependent versus culture-independent techniques for identification of bacteria in clinically obtained bronchoalveolar lavage fluid // *J. in Microbiol.*, 2014; 52: 3605–3613. pmid: 25078910

53. Dickson R.P., Cox M.J. Sampling. In: Cox M.J., Ege M.J., von Mutius E., eds. *The Lung (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2019. P. 1–17.

54. Einarsson G.G., Boutin S. Techniques: culture, identification and genesequencing. In: Cox M.J., Ege M.J., von Mutius E., eds. *The Lung (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2019. P. 18–34.

55. Charalampous T., Kay G.L., O’Grady J. Apply ingclinical metagenomics for detectionand characterisation respiratory infections // *Ibid...* P. 35–49.

56. Foessel B.U., Pfeiffer S., Raj A.C.D., et.al. Apply in gecological theorie sinresearch: lessons learned from microbial ecology and evolution? // *Ibid...* P. 50–66.

57. De Koff E.M., Pattaroni C., Marsland B.J., et.al. Early-life microbiome: key to respiratory health? // *Ibid...* P. 67–87.

58. Flight W.G., Turkington C.J.R., Clokie M.R.J. Viruses // *Ibid...* P. 119–139.

59. Vandenberght L.-E., Enaud R., Coron N., et. al. From cultur omics to metagenomics: mycobiomeinchronic respiratory diseases // *Ibid...* P. 88–118.

60. Fogel N. Tuberculosis: a disease without boundaries // *Tuberculosis*, 2015. – Vol. 95, no. 5, p. 527–531.

61. Cukic V. The association between lung carcinoma and tuberculosis // *Medical Archives*, 2017. – Vol. 71, no. 3, p. 212–214.

62. Liang H.Y., Li X.L., Yu X.S., et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review // *International Journal of Cancer*, 2009. – Vol. 125, no. 12, p. 2936–2944.

63. Sethi S. and Murphy T.F. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review // *Clinical Microbiology Reviews*, 2001. – Vol. 14, no. 2, p. 336–363.

64. Gu X.X., Tsai C.M., Apicella M.A., and Lim D.J. Quantitation and biological properties of released and cell-bound lipooligosaccharides from nontypeable *Haemophilus influenzae* // *Infection and Immunity*, 1995. - Vol. 63, no. 10, p. 4115–4120.

65. Cukic V. The association between lung carcinoma and tuberculosis // *Medical Archives*, 2017. – Vol. 71, no. 3, p. 212–214.

66. Chung K.F., Huffnagle G.B., Huang Y.J. Obstructive disease: potential pathogenetic roles. In: Cox M. J., Ege M. J., von Mutius E., eds. *The Lung (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2019. P. 140–157.

67. Rogers G., Huang Y.J. Chronic suppurative disease: fibrosis and fibrosis bronchiectasis // *Ibid...* P. 158–172.

68. O'Dwyer D.N., Moore B.B., Molyneaux P.L. Lung disease // *Ibid...* P. 173–187.

69. Bos L.D.J., Rylance J., Gordon S.B. Lung bacterial microbiome in community-acquired and nosocomial pneumonia // *Ibid...* P. 188–194.

70. Bernasconi E., Aubert J.-D., Koutsokera A., et al. Compromise dimmunity: transplantation, cancer and HIV // *Ibid...* P. 195–215.

71. Kirjavainen P.V., Hyttiäinen H., Täubel M. Environmental microbiota and asthma // *Ibid...* P. 216–239.

72. Chen J., Domingue J.C., and Sears C.L. / Microbiota dysbiosis in select human cancers: evidence of association and causality // *Seminars in Immunology*, 2017. – Vol. 32, p. 25–34.

73. Wang C. and Li J. Pathogenic microorganisms and pancreatic cancer // *Gastrointestinal Tumors*, 2015. – Vol. 2, no. 1, p. 41–47.

74. Lin F.C., Huang J.Y., Tsai S.C.-S., et al. The association between human papillomavirus infection and female lung cancer: a population-based cohort study // *Medicine*, 2016. – Vol. 95, no. 23, article e3856.

75. Greathouse K.L., White J.R., Vargas A.J., et al. Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer // *Genome Biology*, 2018. – Vol. 19, no. 1, p. 123.

76. Jiang L.X., Ren H.Y., Zhou H.J., et al. Simultaneous detection of 13 key bacterial respiratory pathogens by combination of multiplex PCR and capillary electrophoresis // *Biomedical and Environmental Sciences*, 2017. – Vol. 30, no. 8, p. 549–561.

77. Huang J.Q., Zheng G.F., Sumanac K., Irvine E.J., and Hunt R.H. / Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer // *Gastroenterology*, 2003. – Vol. 125, no. 6, p. 1636–1644.

78. Fan X., Alekseyenko A.V., Wu J., et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study // *Gut*, 2018. – Vol. 67, no. 1, p. 120–127.

79. Russo E., Taddei A., Ringressi M.N., Ricci F., and Amedei A. / The interplay between the microbiome and the adaptive immune response in cancer development // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2016. – Vol. 9, no. 4, p. 594–605.

80. Sears C.L. Reproducibility in cancer biology: the who, where and how of fusobacteria and colon cancer // *Elife*, 2018. – Vol. 7.

81. Cameron S.J.S., Lewis K.E., Huws S.A., et al. A pilot study using metagenomic sequencing of the sputum microbiome suggests potential bacterial biomarkers for lung cancer // *PloS One*, 2017. – Vol. 12, no. 5, article e0177062.

82. Laroumagne S., Salinas-Pineda A., Hermant C., et al. Incidence and characteristics of bronchial colonisation in patient with lung cancer: a retrospective study of 388 cases // *Revue des Maladies Respiratoires*, 2011. – Vol. 28, no. 3, p. 328–335.

83. Wong J.L. and Evans S.E. Bacterial pneumonia in patients with cancer: novel risk factors and management // *Clinics in Chest Medicine*, 2017. – Vol. 38, no. 2, p. 263–277.

84. Morgan X.C. and Huttenhower C. Chapter 12: human microbiome analysis // *PLoS Computational Biology*, 2012. – Vol. 8, no. 12, article e1002808.

85. Lee S.H., Sung J.Y., Yong D., et al. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions // *Lung Cancer*, 2016. – Vol. 102, p. 89–95.

86. Liu Y., O'Brien J.L., Ajami N.J., et al. Lung tissue microbial profile in lung cancer is distinct from emphysema // *American Journal of Cancer Research*, 2018. – Vol. 8, no. 9, p. 1775–1787.

87. Kaderbhai C., Richard C., Fumet J.D., et al. Antibiotic use does not appear to influence response to nivolumab // *Anticancer Research*, 2017. – Vol. 37, no. 6, p. 3195–3200.

88. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors // *Science*, 2018. – Vol. 359, no. 6371, p. 91–97.

89. Gui Q.F., Lu H.F., Zhang C.X., Xu Z.R., and Yang Y.H. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model // *Genetics and Molecular Research*, 2015. – Vol. 14, no. 2, p. 5642–5651.

90. Fox J.G. and Wang T.C. Inflammation, atrophy, and gastric cancer // *The Journal of clinical investigation*, 2007. – Vol. 117, no. 1, p. 60–69.

91. Koshiol J., Flores R., Lam T.K., et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and risk of lung cancer // *PLoS One*, 2012. – Vol. 7, no. 2, article e32106.

92. Kanbay M., Kanbay A., and Boyacioglu S. *Helicobacter pylori* infection as a possible risk factor for respiratory system disease: a review of the literature // *Respiratory Medicine*, 2007. – Vol. 101, no. 2, p. 203–209.

93. Cheng M., Qian L., Shen G., et al. Microbiota modulate tumoral immune surveillance in lung through a  $\gamma\delta$ T17 immune cell-dependent mechanism // *Cancer Research*, 2014. – Vol. 74, no. 15, p. 4030–4041.

94. Nesic D., Hsu Y., and Stebbins C.E. Assembly and function of a bacterial genotoxin // *Nature*, 2004. – Vol. 429, no. 6990, p. 429–433.

95. Travaglione S., Fabbri A., and Fiorentini C. The Rho-activating CNF1 toxin from pathogenic *E. coli*: a risk factor for human cancer development? // *Infectious Agents and Cancer*, 2008. – Vol. 3, no. 1, p. 4.

96. Yaghoobi H., Bandehpour M., and Kazemi B. Apoptotic effects of the B subunit of bacterial cytolethal distending toxin on the A549 lung cancer cell line // *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 2016. – Vol. 17, Supplement 3, p. 299–304.

97. Apopa P.L., Alley L., Penney R.B., 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. – Vol. 9, article 1757.

98. Chow S.C., Gowing S.D., Cools-Lartigue J.J., et al. Gram negative bacteria increase non small cell lung cancer metastasis via toll like receptor 4 activation and mitogen activated protein kinase phosphorylation // *International Journal of Cancer*, 2015. – Vol. 136, no. 6, p. 1341–1350.

99. Webster R.Y., Bean W.J., Yorman O., et al. Evolution and Ecology of influenza A viruses // *Microbiol. Reviews*, 1992; p. 152–179.

100. Колобухина Л.В. Вирусные инфекции дыхательных путей // Л.В. Колобухина // *РМЖ*. – 2000. – №13. – С. 559–565.

101. Flight W.G., Turkington C.J.R., Clokie M.R.J. Viruses // Cox M.J., Ege M.J., von Mutius E., eds. *The Lung (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2019. P. 119–139.

102. Twigg H.L., Weinstock G.M., Knox K.S. Lung microbiome in human immunodeficiency virus infection // *Transl. Res.*, 2017 Jan; 179: 97-107. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.008.

103. Coronavirus: Common Symptoms, Preventive Measures, & How to Diagnose It. *Caringly Yours*, 2020.

104. Cavanagh D. Coronavirus avian infectious bronchitis virus // *Veterinary Research*, 2007. 38.2: 281-297.

105. Ismail M.M., et al. Pathogenicity of turkey coronavirus in turkeys and chickens // *Avian Diseases*, 2003. 47.3: 515–522.

106. Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A.C.K., et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses // *Trends in Microbiology*, 2016. 24.6: 490–502.

107. Geller C., Varbanov M., Duval R.E. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies // *Viruses*, 2012 4.11: 3044–3068.

108. [https://radiosputnik.ria.ru/20200506/1571023264.html?utm\\_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com%2F%3Ffrom%3Dspecial](https://radiosputnik.ria.ru/20200506/1571023264.html?utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com%2F%3Ffrom%3Dspecial)

109. Coronavirus (Covid-19) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.ru/> (дата обращения: 30.06.2020).

110. Jaimes J.A., André N.M., Chappie J.S., Millet J.K., Whittaker G.R. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop // *Journal of Molecular Biology*, 2020, V. 432, Issue 10, 1 May. P. 3309–3325.

111. [https://www.enzolifesciences.com/science-center/technotes/2020/april/covid-19-infographic/?utm\\_source=2020-05-Characterization-generic&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=COVID19](https://www.enzolifesciences.com/science-center/technotes/2020/april/covid-19-infographic/?utm_source=2020-05-Characterization-generic&utm_medium=email&utm_campaign=COVID19)

112. Yan R., Zhang Y., Li Y., Lu Xia, Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // *Science* 27 Mar 2020: Vol. 367, Issue 6485, pp. 1444–1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.

113. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell*, 2020. 181, 1–10. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

114. [https://news.ru/health/uchyonye-dokazali-svoystvo-chagi-ubivatve-izvestnye-virusy/?utm\\_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com](https://news.ru/health/uchyonye-dokazali-svoystvo-chagi-ubivatve-izvestnye-virusy/?utm_referrer=https%3A%2F%2Fzen.yandex.com)

115. Калмантаев Т.А. Бактериоциноподобное вещество *Bacillus circulans* и способ его получения / Т.А. Калмантаев, Г.Т. Садикова, В.В. Перельгин, В.Д. Похиленко // *Вестник Томского государственного университета. Серия: Биология.* – 2012. – № 2 (18). – С. 52–65.

116. Храмов В.М. Антимикробный комплекс пептидной природы *Enterococcus mundtii* PPHS-5/13 / В.М. Храмов, Т.А. Калмантаев, Г.Т. Садикова, В.В. Перельгин, В.Д. Похиленко // *Вестник Томского государственного университета. Серия: Биология.* – 2015. – № 1 (29). – С. 37–55.

117. Похиленко В.Д. Антимикробные свойства пептидной субстанции *Bacillus subtilis* ПСФ-19 / В.Д. Похиленко, В.В. Перельгин, Т.А. Калмантаев, К.В. Детушев, И.А. Чукина // *Интерактивная наука.* – 2019. – № 9 (43). – С. 22–26.

118. Imad al Kassaa. Antiviral Probiotics: A New Concept in Medical Sciences 17.19 Lebanese University, 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-49688-7\_1 from book *New Insights on Antiviral Probiotics* (p. 1–46).

119. Kitazawa H., Villena J., Alvarez S. Probiotics: immunobiotics and immunogenics. New York, USA: CRC Press; 2013.

120. Горелов А.В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, А.В. Бондарева, Е.В. Каннер // *Вопросы практической педиатрии.* – 2014. – Том 9, №5.

121. Hurt A.C., Chotpitayasunondh T., Cox N.J., Daniels R., Fry A.M., Gubareva L.V., et al. WHO Consultation on Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Resistance to Antivirals. Antiviral resistance during the 2009 influenza A H1N1 pandemic: public health, laboratory, and clinical perspectives // *Lancet Infect Dis.*, 2012; 12(3): 240–248.



122. 10 препаратов для борьбы с коронавирусом [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://basetop.ru/10-preparatov-dlya-borby-s-koronavirusnoj-infekciej/>

123. Casadevall A. and Pirofski Liise-Anne. The convalescent sera option for containing COVID-19 // *J Clin Invest.*, 2020; 130(4): 1545–1548. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>

124. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). 122 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/114/attach/vremennie\\_mr\\_COVID-19\\_versiya\\_5.pdf](https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/114/attach/vremennie_mr_COVID-19_versiya_5.pdf)

125. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.labroots.com/trending/drug-discovery-and-development/17097/4-potential-treatments-sars-cov-2-currently-testing>

126. Carly G.K. Ziegler, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues // *Cell*, 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035.

127. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten Ch., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors // *Science*, 2020. 10.1126/science.abb3405 (2020).

128. Methylprednisolone reduces worst COVID-19 outcomes <https://advaitabio.com/news/covid19-analysis/>

129. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro // *Antiviral Research*, 2020. V. 178. doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787.

130. Serrano G., Kochergina I., Albors A. et al. Liposomal Lactoferrin as Potential Preventative and Cure for COVID-19 // *Int. J. Res. Health Sci.*, 2020; 8(1):8P15. URL: <http://ijrhrs.org/article/2020/8/1/105530ijrhrs813>

131. Новикова И.А. Целесообразность применения препаратов интерферонов для профилактики и лечения ОРВИ / И.А. Новикова // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. – 2017. – С. 20–29.

132. Channappaavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in

SARS-CoV-Infected Mice // *Cell Host & Microbe*, 2016. 19, 181–193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007.

133. Hung I.F.-N., Lung K.-Ch., Tso E.Y.-K., Liu R., et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial // *Lancet*, 2020. Vol 395. May 30. P. 1695–1704. URL: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)

134. Channappanavar R. & Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin Immunopathol*, 2017. 39: 529–539.

135. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // *Science*, 01 May 2020: vol. 368, issue 6490, p. 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925.

136. Врач: Иммуномодуляторы опасны при коронавирусе [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rosbalt.ru/piter/2020/01/30/1825299.html>

137. Ruppé E., Ghozlane A., Tap J., Pons N., Alvarez A.-S., et al., Prediction of the intestinal resistome by a threedimensional structure-based method *Nature Microbiology*, 2019. Vol. 4. 112–123. URL: [www.nature.com/naturemicrobiology](http://www.nature.com/naturemicrobiology)

138. Thackray L.B., Handley S.A., Gorman M.J., Murphy K.M., Virgin H.W., Diamond M.S. Oral Antibiotic Treatment of Mice Exacerbates the Disease Severity of Multiple Flavivirus Infections // *Cell Reports*, 2018. 27. 22, 3440–3453. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.001>.

139. Nicholson L.B. The immune system // *Essays in Biochemistry*, 2016. 60 275–301. DOI: 10.1042/EBC20160017.

140. «Пандемия» научных публикаций о COVID-19 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://se7en.ws/pandemiya-nauchnykh-publikaciy-o-covid-19/>

141. Janowitz T., Gablenz E., Pattinson D., Wang T.C., Conigliaro J., Tracey K., Tuveson D. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series // *Gut* 2020; 0:1–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321852.

142. Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M., et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes // *Biological Network Nature Medicine*, May 2020. – Vol. 26. – P. 681–687. URL: [www.nature.com/naturemedicine](http://www.nature.com/naturemedicine)

143. Регионы получили первую партию российского препарата от коронавируса [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.vesti.ru/doc.html?id=3272721&utm\\_source=yxnews&utm\\_medium=desktop&utm\\_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2Fnews](https://www.vesti.ru/doc.html?id=3272721&utm_source=yxnews&utm_medium=desktop&utm_referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2Fnews)

144. В ВОЗ объявили о научном прорыве в лечении коронавируса [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ura.news/news/1052436676>

145. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. URL: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01824-5>

146. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., and DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // International Forum of Allergy & Rhinology, 2020. Received: 5 April 2020. DOI: 10.1002 / alr.22579. URL: [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)

147. Supporting Science through COVID-19! URL: <https://mail.yandex.ru/?uid=3701561#message/172825635700371747>

148. Zhang Q., Honko A., Zhou J., Gong H., Downs S.N., et al. Cellular Nanosponges Inhibit SARS-CoV-2 Infectivity // Nano Lett. 2020. Publication Date: June 17. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c02278>.

*Выражаю благодарность своей жене Людмиле  
за терпение, критику и ценные советы*

*Научное издание*

Похиленко Виктор Данилович

**КАК МИКРОБИОМ ЛЕГКИХ БОРЕТСЯ  
С БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Монография

Чебоксары, 2020 г.

Ответственный редактор *В. Д. Похиленко*  
Компьютерная верстка и правка *Л. С. Миронова*  
Дизайн обложки *Н. В. Фирсова*

Подписано в печать 28.07.2020 г.  
Дата выхода издания в свет 31.07.2020 г.  
Формат 60×84/16. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 3,9525.  
Заказ К-689. Тираж 500 экз.

Центр научного сотрудничества «Интерактив плюс»  
428005, Чебоксары, Гражданская, 75  
8 800 775 09 02  
info@interactive-plus.ru  
www.interactive-plus.ru

Отпечатано в Студии печати «Максимум»  
428005, Чебоксары, Гражданская, 75  
+7 (8352) 655-047  
info@maksimum21.ru  
www.maksimum21.ru