

О.Ю. Кытjikова, Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева,
М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко



Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения,
Владивосток, Российская Федерация

Свободные жирные кислоты с короткой цепью и их рецепторы в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) является хроническим, гетерогенным воспалительным заболеванием с высокой вариабельностью течения, вызванным триггерным влиянием генетических и экологических факторов. Гетерогенность БА указывает на вовлеченность в механизм воспаления дыхательных путей многих составляющих. В настоящее время изучается микробиотическая концепция патогенеза заболеваний респираторной системы, базирующаяся на существовании двусторонней взаимосвязи между микрофлорой легких и кишечника. Ключевым механизмом данных взаимоотношений являются свободные жирные кислоты (СЖК), выполняющие сигнальные и регуляторные функции в организме. СЖК со средней и длинной цепью синтезируются *de novo* или поступают в организм в результате потребления жиров, в то время как СЖК с короткой цепью образуются в кишечнике в результате частичного переваривания растворимой клетчатки. Механизм, связывающий СЖК и воспалительные реакции, включает активацию их рецепторов (*free fatty acid receptor*, FFAR), экспрессирующихся на клетках желудочно-кишечного и дыхательного тракта, а также на иммунных клетках. Если роль рецепторов СЖК со средней и длинной цепью (FFAR1, FFAR4) и их лигандов в патогенезе БА активно изучается, то значение рецепторов СЖК с короткой цепью (FFAR2 и FFAR3) только начинает привлекать внимание исследователей в связи с появлением многочисленных данных о взаимосвязи микробиома дыхательных путей и кишечника и его возможной роли в индукции бронхолегочных осложнений. Данный обзор включает современные знания о микробиотической концепции развития БА, основные сведения о номенклатуре, метаболизме и транспорте СЖК, значении их отдельных классов в регуляции иммунных процессов в норме и при бронхолегочной патологии. Систематизированы новейшие данные о рецепторах СЖК — FFAR, описаны особенности их активации и экспрессии, предполагаемая роль FFAR2 и FFAR3 в развитии и терапии БА. Обсуждается, что коррекция микробиоты кишечника может уменьшить активность хронического воспаления дыхательных путей при БА.

131

Ключевые слова: микробиота кишечника, микрофлора легких, жирные кислоты, рецепторы свободных жирных кислот, бронхиальная астма
Для цитирования: Кытjikова О.Ю., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Свободные жирные кислоты с короткой цепью и их рецепторы в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы. *Вестник РАМН*. 2022;77(2):131–142. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1608>

O.Yu. Kytjikova, Yu.K. Denisenko, T.P. Novgorodtseva, M.V. Antonyuk, T.A. Gvozdenco

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
Vladivostok, Russian Federation

The Short Chain Free Fatty Acids and Their Receptors in the Microbiotic Concept for Asthma Development

Asthma is a chronic, heterogeneous inflammatory disease with a high variability of the flow caused by the trigger influence of genetic and environmental factors. The heterogeneity of asthma indicates the involvement of many components in the mechanism of the inflammation of the respiratory tract. Currently, the microbiotic concept of the pathogenesis of respiratory system diseases is studied, based on the existence of a bilateral relationship between the microflora lungs and the intestines. The key mechanism of these relationships is free fatty acids performing signal and regulatory functions in the body. The medium-chain and long-chain free fatty acids are synthesized by *de novo* or enter the body as a result of consumption of fats, while the short-chain free fatty acids are formed in the intestine as a result of partial digestion of soluble fibre. The mechanism connecting the free fatty acids and inflammatory reactions includes activation of their receptors (*Free Fatty Acid Receptor*, FFAR) expressed on the cells of the gastrointestinal and respiratory tract, as well as on immune cells. If the role of the medium-chain and long-chain fatty acids receptors (FFAR1, FFAR4) and their ligands in the pathogenesis of asthma is actively studied, the value of the short-chain receptors (FFAR2, FFAR3) only begins to attract the attention of researchers in connection with the emergence of numerous data on the interconnection of the respiratory microbiome paths and intestines and its possible role in the induction of broncho-pulmonary complications. This review includes modern knowledge of the microbiotic concept of asthma, the basic information about the nomenclature, metabolism and transport of the free fatty acids, the value of the individual classes of the free fatty acids in the regulation of immune processes is normal and at bronchopulmonary pathology. The latest data of the FFAR receptors are systematized, features of their activation and expression, the intended role of FFAR2 and FFAR3 in the development and asthma therapy. It is discussed that gastrointestinal microbiota correction can reduce the activity of chronic inflammation of the respiratory tract at asthma.

Keywords: gastrointestinal microbiota, respiratory microbiome, fatty acids, free fatty acid receptors, asthma

For citation: Kytjikova OYu, Denisenko YuK, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, Gvozdenco TA. The Short Chain Free Fatty Acids and Their Receptors in the Microbiotic Concept for Asthma Development. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(2):131–142. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1608>

Введение

Бронхиальная астма (БА) является хроническим, гетерогенным воспалительным заболеванием с высокой вариабельностью течения, вызванным влиянием генетических и экологических факторов [1, 2]. БА страдают около 300 млн человек во всем мире, и распространенность данной патологии неуклонно растет. Ожидается, что к 2025 г. еще более 100 млн человек будут страдать БА. Это указывает на то, что это заболевание является одной из важнейших проблем современности и будет продолжать лидировать среди научно-исследовательских направлений, нацеленных на поиск его эффективной терапевтической мишени [3].

В настоящее время в патогенезе БА исследуется роль свободных жирных кислот (СЖК) [4–7], которые не только являются источником энергии, но и выполняют важные сигнальные и иммунорегуляторные функции в организме [8, 9]. К СЖК относят все жирные кислоты (ЖК), неэстерифицированные в сложные липиды (фосфолипиды, триацилглицериды и т.д.). СЖК циркулируют в плазме и транспортируются с помощью альбумина. Жирные кислоты со средней и длинной цепью синтезируются *de novo* или поступают в организм в результате потребления жиров, в то время как ЖК с короткой цепью образуются микрофлорой кишечника в результате частичного переваривания растворимой клетчатки и затем попадают в систему кровообращения [9, 10]. Длина углеводородной цепи СЖК предопределяет выполняемые ими физиологические функции и способность связываться со специфическими трансмембранными G-рецепторами (G protein-coupled receptor, GPCR) [11–13]. Несколько орфанных GPCR были идентифицированы как рецепторы для СЖК (free fatty acids ресептор, FFAR) [10]. FFAR1 и FFAR4 активируются средне- и длинноцепочечными СЖК, тогда как FFAR3 и FFAR2 — короткоцепочечными [8]. Данные рецепторы экспрессируются β-клетками поджелудочной железы, клетками гладкой мышечной ткани органов дыхания, адипоцитами, макрофагами, лейкоцитами и т.д. и реагируют на различные лиганды, поэтому участвуют в патогенезе многих заболеваний и являются мишенью более половины известных лекарственных препаратов [8, 11, 12]. В настоящее время FFAR считаются привлекательными мишенями при лечении БА [5, 14]. Механизм, потенциально связывающий воспалительные реакции и активацию FFAR, активно изучается [13].

Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что дериваты кишечной микробиоты — ЖК с короткой цепью (уксусная, пропионовая и масляная) являются важными модуляторами воспалительного процесса при БА [15]. Экспрессия рецепторов FFAR3 и FFAR2 для короткоцепочечных ЖК, синтезирующихся исключительно в кишечнике, была обнаружена и в тканях органов дыхания. В связи с чем особый интерес представляет изучение взаимоотношений между кишечной микробиотой и микробиомом легких через синтез короткоцепочечных ЖК и активацию экспрессии FFAR [16–24]. Была продемонстрирована четкая связь между микробиотой данных систем и развитием БА, а также иммунологическими особенностями течения данного заболевания [25, 26]. В частности, идентификация подгруппа с низким уровнем Th2-ответа с четко выраженной микробиота-иммунологической взаимосвязью [21]. Взаимоотношения микробиоты кишечника и легких базируются на многих механизмах, важнейшими участниками которых явля-

ются регуляторные Т-клетки, цитокины и медиаторы воспаления [27–29], а также толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLRs) [30–33].

В данном литературном обзоре содержатся основные сведения о микробиотической концепции взаимосвязи кишечника и легких, приводятся данные о номенклатуре, метаболизме и транспорте ЖК и значении отдельных классов СЖК в иммунорегуляторных функциях организма в норме и при бронхолегочной патологии. Систематизированы новейшие данные о рецепторах СЖК — FFAR, описаны особенности активации и экспрессии данных рецепторов, предполагаемая роль FFAR2 и FFAR3 в развитии и терапии БА. Анализируется механизм про- и противовоспалительного действия микробиоты при БА. Обсуждаются возможные способы коррекции микробиоты легких и кишечника с целью уменьшения хронического воспаления в дыхательных путях при БА.

Микробиотическая концепция развития бронхиальной астмы

Микробиота желудочно-кишечного тракта

Человеческое тело состоит приблизительно из $3,0 \times 10^{13}$ клеток и содержит около $3,8 \times 10^{13}$ бактериальных клеток, колонизирующих на коже, в ротовой полости, дыхательном и желудочно-кишечном трактах [34]. Совокупность комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, участвующих в развитии физиологических и патофизиологических реакций, метаболизме лекарств и гормонов, представляет собой микробиоту человека [35]. Из 50 известных на сегодняшний день типов бактерий в микробиоте человека преобладают *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* [36, 37].

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в настоящее время рассматривается как основной регулятор иммунных и метаболических функции [28]. Сбалансированное микробное сообщество в ЖКТ имеет большое значение для врожденного и адаптивного иммунитета [38]. Кроме того, *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (*Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp., *Clostridium* spp.) [39] участвуют в регуляции метаболизма липидов и желчных кислот и поддерживают энергетический гомеостаз [36]. Бактериальный состав микробиоты ЖКТ варьируется в зависимости от диеты, приема лекарственных препаратов, воздействия загрязнителей и инфекционных агентов [40]. Безусловно, основным фактором, влияющим на состав микробиоты, является питание. Известно негативное влияние рациона, который включает в себя много жира, обработанных продуктов и мало клетчатки. При изучении особенностей питания жителей более чем 40 стран выявлено, что продукты быстрого приготовления преобладают в рационе взрослых и 25% детей, 40% подростков также преимущественно употребляют фаст-фуд. Исследования показали, что жители развитых стран приняли западный образ жизни и отдают предпочтение обработанным продуктам, богатым жирами и сахаром [41]. Продemonстрирована связь между употреблением фаст-фудов и развитием ожирения, гипертонии, сахарного диабета, метаболическим синдромом и БА [42]. Подавляющее большинство исследований было сосредоточено на изучении микробиоты ЖКТ в норме и патологии, однако недавние работы показали вклад бактериальных, грибковых и вирусных компонентов в патологию дыхательного тракта [18, 19, 22, 39].

Микробиота легких

Микробиота легких значительно меньше по объему, чем микробиота ЖКТ. Доминирующими бактериями как в ЖКТ, так и в легких являются *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, за которыми следуют протео- и актинобактерии [39]. В последние годы микробиота легких признана важной составляющей патогенеза многочисленных респираторных заболеваний [22, 39, 43, 44]. Была установлена связь изменений микробиоты дыхательного тракта с туберкулезом [16], раком легкого [17, 18], муковисцидозом [19], фиброзом легких [20], бронхоэктатической болезнью [82] и БА [21, 27].

Уменьшение разнообразия микробиоты легких при доминировании ряда ее представителей является важной характеристикой бронхолегочной патологии. При этом для каждого заболевания характерно специфическое разнообразие бактериальной картины. Так, у пациентов с раком легкого были обнаружены бактерии, специфичные для данного заболевания: *Corynebacterium tuberculostrictum* и *Keratinibaculum paraultunense* [18]. В микробиоте легких больных муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью легких также преобладают узнаваемые возбудители данной патологии — *Pseudomonas aeruginosa* [18, 19]. Изменения микробиоты легких являются маркером степени тяжести заболевания. Например, у больных муковисцидозом состав основной группы таксонов консервативен при тяжелых стадиях [19]. У больных с фенотипом БА с низким уровнем Th2-ответа повышается активность медиаторов воспаления легких и уменьшается бактериальное разнообразие мокроты. В частности, была идентифицирована подгруппа с низким уровнем Th2-ответа с четко выраженной микробиота-иммунологической взаимосвязью [21].

Ключевой шаг к применению информации о микробиоте дыхательных путей больных БА в качестве разработки терапевтических стратегий — выявление закономерностей разнообразия микробиоты по мере развития заболевания.

Концепция оси «кишка–легкое»

С рождения и на протяжении всей жизни человека существует тесная корреляция между составом микробиоты кишечника и легких [45, 46]. Например, внутриутробная микробиота не только влияет на развитие плода [47], но и связана с преждевременными родами и респираторными заболеваниями у новорожденных [48]. Появляются доказательства того, что грудное молоко предотвращает бронхолегочную дисплазию у недоношенных детей посредством модуляции состава микробиома кишечника [49]. Клинические исследования демонстрируют строгую корреляцию между бактериальным составом ЖКТ в младенчестве и фенотипом детской БА [50]. Известно, что риск развития аллергического заболевания дыхательных путей увеличивается из-за вызванных антибиотиками изменений в кишечной микробиоте в раннем возрасте. В экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях доказана взаимосвязь микробиоты кишечника с предрасположенностью к развитию астмы. По-видимому, именно в младенчестве состав кишечных микробных сообществ формирует предрасположенность к аллергическому воспалению дыхательных путей.

Микробиота способна мигрировать в мезентериальные лимфатические узлы и влиять на дифференцировку Т-регуляторных лимфоцитов и В-клеток. Лимфатическая система является важным пунктом между легкими и кишечником, через который интактные бакте-

рии или метаболиты транслоцируются сквозь кишечный барьер, достигают системного кровообращения и модулируют иммунный ответ легких [38]. Врожденные лимфоидные клетки, которые считались тканевыми резидентными клетками, также способны рекрутироваться из кишечника в легкие в ответ на воспалительные сигналы, усиливая адаптивный иммунитет [51].

Потенциальные анатомические связи между данными системами, вовлекающие их микробиоту, легли в основу концепции оси «кишка–легкое» (concept of the gut–lung axis, GLA). Среди соответствующих межорганных связей ось «кишка–легкое» остается менее изученной, например, в сравнении с осью «кишка–мозг» [52]. Очевидно, что GLA является результатом сложных взаимодействий между различными микробиомами кишечника и легких [26]. GLA может формировать иммунные реакции и влиять на течение респираторных заболеваний, в частности БА [24]. Рост грибов в микробиоме кишечника увеличивает частоту развития БА [26]. У мышей избыточная колонизация кишечника *W. mellicola* влияет на легочный иммунный ответ по Th2-механизму и определяет тяжесть течения БА [26]. Эти результаты показывают, что GLA может играть определяющую роль в патогенезе БА.

Ключевой механизм двустороннего влияния микробиоты легких и ЖКТ — способность короткоцепочечных ЖК, образованных кишечной микрофлорой, проявлять свои сигнальные функции как на местном уровне (кишечник), так и на уровне бронхолегочной системы (БЛС). Данный механизм предопределяет сохранение физиологического гомеостаза в легочной системе и патологические изменения в функционировании легких. Исследования показали, что клетки ЖКТ и БЛС экспрессируют особые рецепторы к короткоцепочечным ЖК — FFAR3 и FFAR2, что поддерживает концепцию взаимосвязи между легким и кишечником [53]. Изменение состава кишечной микробиоты связано с уменьшением продукции короткоцепочечных ЖК, развитием иммунного ответа по Th2-механизму и формированием бронхоспазма. Современные исследования направлены на изучение механизмов блокирования провоспалительных Th-иммунных реакции короткоцепочечными ЖК и возможностей коррекции микробиоценоза кишечника для лечения БА.

Таким образом, состояние иммунной системы при развитии респираторного заболевания модулируется кишечной микробиотой. Очевидно, что микробиота ЖКТ является важным фактором развития метаболических и воспалительных заболеваний, в частности БА. (Данный вопрос будет подробно рассмотрен далее.)

Свободные жирные кислоты и их рецепторы

Жирные кислоты представляют собой карбоновые кислоты с длинной алифатической цепью, содержащие метильную группу на одном конце и карбонильную группу — на другом [54]. Большинство ЖК состоят из неразветвленной цепи с числом атомов углерода от 2 до 28. ЖК обычно присутствуют в организме в виде трех основных классов сложных эфиров: триацилглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина. В любом из этих классов ЖК являются важными источниками энергии и структурными компонентами клеток [55, 56]. Насыщенные ЖК не имеют углерод–углеродных двойных связей, тогда как ненасыщенные ЖК имеют одну или несколько таких связей [57].

133

Различают короткоцепочечные ЖК с длиной углеродной цепи от 2 до 6 атомов углерода, среднецепочечные — с длиной углеродной цепи от 7 до 12 атомов углерода и длинноцепочечные — от 12 до 24 атомов углерода [27, 58–60]. Длинно- и среднецепочечные ЖК поступают в организм вместе с пищей и могут синтезироваться в печени и жировой ткани [55, 56]. Кишечные микробы производят короткоцепочечные ЖК, которые являются конечным продуктом метаболических процессов бактерий и необходимы для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза в анаэробной среде кишечника [61].

Транспорт ЖК в организме от места их синтеза до места назначения может осуществляться разными способами: эстерифицированные в триацилглицериды фосфолипиды или эфиры стерина ЖК транспортируются с помощью хиломикронов (из кишечника), липопротеины очень низкой плотности или низкой плотности (от печени), неэстерифицированные или свободные ЖК транспортируются в связке с альбумином. Таким образом, ключевая особенность СЖК заключается в том, что они транспортируются в неэстерифицированной со сложными липидами форме и могут оказывать непосредственное влияние на клетки через специфические рецепторы. Поэтому СЖК не только являются энергетическим ресурсом для организма, но и выполняют важные сигнальные и регуляторные функции, а также участвуют в экспрессии генов [62, 63].

Длинно- и среднецепочечные жирные кислоты

ЖК со средней и длинной цепью синтезируются *de novo* или поступают в организм в результате потребления жиров [64]. Незаменимыми (эссенциальными) ЖК, которые могут быть получены только из пищи, являются α-линоленовая (18:3ω3) и линолевая (18:2ω6) [8]. Данные ЖК превращаются в длинноцепочечные путем элонгации углеродной цепи и последующей десатурации. Линолевая кислота преобразуется в γ-линоленовую (18:3ω6), дигомо-γ-линоленовую (20:3ω6), арахидоновую (20:4ω6), аденовую (22:4ω6), тетракозатетраеновую (24:4ω6), тетракозопентаеновую (24:5ω6) и ω6-докозопентаеновую (22:5ω6) кислоты, объединяемые в ЖК ω6-семейства. В свою очередь, α-линоленовая кислота преобразуется в стиридовую (18:4ω3), эйкозатетраеновую (20:4ω3), эйкозопентаеновую (20:5ω3), ω3-докозопентаеновую (22:5ω3), тетракозопентаеновую (24:5ω3), тетракозагексаеновую (24:6ω3) и докозагексаеновую (22:6ω3), представляющие собой ЖК ω3-семейства. Таким образом, эндогенный синтез ω6- и ω3-ПНЖК осуществляется в результате элонгации и десатурации незаменимых ЖК и их производных [65].

Для нормального функционирования организма необходимо не только поддержание алиментарного баланса

ω3- и ω6-ПНЖК, но и эффективность процесса их эндогенной переработки [66]. Длинноцепочечные ЖК играют важную роль в патогенезе метаболических заболеваний (ожирения, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза) [67, 68]. Изучение нарушений метаболизма длинноцепочечных ЖК при БА может являться перспективным направлением для разработки методов эффективного лечения данной патологии.

Короткоцепочечные жирные кислоты

Поскольку человеческий организм не обладает ферментами, необходимыми для переваривания пищевых волокон, эти неперевариваемые углеводы не абсорбируются в начальных отделах ЖКТ, а транспортируются в слепую и толстую кишки, где ферментируются анаэробными микроорганизмами [69]. Короткоцепочечные ЖК — конечные продукты метаболической ферментации кишечных анаэробов, которые представляют собой насыщенные алифатические органические кислоты с 2–6 атомами углерода [70]. Наиболее распространенными короткоцепочечными ЖК (≥ 95%), продуцируемыми кишечной микрофлорой, являются уксусная кислота, или ацетат (C2:0), пропионовая (метилуксусная) кислот, или пропионат (C3:0), и масляная кислота, или бутират (C4:0), которые присутствуют в молярном соотношении ~ 60:20:20 в толстой кишке и кале. В работе P. Markowiak-Korec et al. представлен детальный обзор микроорганизмов, синтезирующих короткоцепочечные ЖК [70]. В табл. 1 нами отражены некоторые комменсальные микроорганизмы, вовлеченные в синтез данных ЖК.

В зависимости от диеты общая концентрация короткоцепочечных ЖК изменяется от 70–140 мМ в проксимальной кишке до 20–70 мМ в дистальной ободочной кишке. В слепой и толстой кишках 95% продуцируемых короткоцепочечных ЖК быстро всасываются в колоноциты, а оставшиеся 5% содержатся в кале. Данные ЖК после всасывания в толстой кишке в форме СЖК поступают в кровь и регулируют функции органов и систем посредством активации специфических рецепторов. Большая часть короткоцепочечных ЖК используется в качестве источника энергии, обеспечивая до 10% ежедневной потребности человека в калориях, и поэтому тесно связаны с метаболическими расстройствами [71].

Питательные вещества, такие как глюкоза, аминокислоты и ЖК, которые в основном абсорбируются в тонкой кишке, являются стимуляторами секреции инкретинового глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [72, 73]. Данный инсулинотропный пептидный гормон продуцируется L-клетками слизистой оболочки толстой и подвздошной кишок и воздействует не только на поджелудочную железу, но и на другие органы и системы [74]. Так, в поджелудочной железе GLP-1 усиливает секрецию инсулина, реакцию бета-клеток на глюкозу, ингибирует

Таблица 1. Комменсальные бактерии, продуцирующие короткоцепочечные СЖК [70]

Комменсальные бактерии	Тип СЖК
<i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Blautia hydrogentrophica</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Akkermansia muciniphilia</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i>	Ацетат
<i>Coprococcus spp.</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Anaerostipes spp.</i> , <i>Coprococcus comes</i> , <i>Coprococcus eutactus</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>Faecalibacterium spp.</i> , <i>Roseburia spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i>	Бутират
<i>Akkermansia muciniphilia</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Dalister succinatiphilus</i> , <i>Eubacterium spp.</i> , <i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Roseburia spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> , <i>Coprococcus spp.</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i>	Пропионат

секрецию соматостатина и глюкагона; в сердечно-сосудистой системе увеличивает частоту сердечных сокращений; в почках способствует диурезу; в легких усиливает миорелаксацию и секрецию слизи. Таким образом, помимо того что короткоцепочечные ЖК являются важными источниками энергии, они действуют как сигнальные молекулы и стимуляторы секреции GLP-1, связываясь с трансмембранными рецепторами для стимуляции L-клеток кишечника [75].

Наряду с активацией рецепторов, представленных на клеточной поверхности, короткоцепочечные ЖК также оказывают внутриклеточное действие, что требует их проникновения в эпителиальные клетки толстой кишки [53]. Короткоцепочечные ЖК, продуцируемые микробиотой в слепой и толстой кишках, могут быть обнаружены в печени, портальной и периферической крови [76]. Важный механизм двустороннего влияния микробиоты легких и ЖКТ — взаимоотношения короткоцепочечных ЖК со специфическими ядерными рецепторами, через которые данные ЖК посредством сигнальных механизмов реализуют противовоспалительный эффект [53].

Рецепторы свободных жирных кислот

Свободные ЖК являются лигандами для многих трансмембранных рецепторов. СЖК взаимодействуют со специфическими ядерными рецепторами FFAR, которые принадлежат к семейству GPCR (G protein-coupled receptor, GPCR) [13]. Суперсемейство GPCR представляет наибольшее семейство белков в геноме человека и включает несколько подсемейств (Gq, Gi, Gs, G12/13) [77]. Семейство FFAR состоит из четырех членов, которые выступают специфическими рецепторами для ЖК: FFAR1 (GPR40), FFAR2 (GPR43), FFAR3 (GPR41), FFAR4 (GPR120) [78] (табл. 2).

Существуют и другие специфические рецепторы для СЖК. Например, GPR119 и GRP84 — рецепторы, взаимодействующие со среднецепочечными ЖК [84–

86]. Рецептор GPR119 экспрессируется в эндокринных клетках кишечника и β-клетках поджелудочной железы и активирует синтез GLP-1 и инсулина. GRP84 является рецептором, экспрессия которого представлена в лейкоцитах, тимусе, селезенке и легких.

Длинно- и среднецепочечные ЖК — эндогенные лиганды для FFAR1 и FFAR4, которые связываются с Gq- и Gi-белками [87]. FFAR1 и FFAR4 экспрессируются нервными, иммунными клетками, адипоцитами, β-клетками поджелудочной железы. Кроме того, FFAR4 также экспрессируется эпителиальными клетками кишечника [78], а FFAR1 — гладкомышечными клетками дыхательных путей и влияет на их сокращение и пролиферацию. Активация FFAR1 длинноцепочечными СЖК через механизм образования инозитола трифосфата (IP₃) детерминирует высвобождение Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму (рис. 1). В свою очередь, увеличение концентрации Ca²⁺ индуцирует сокращение клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей [83].

Синтетический лиганд рецептора FFAR1 (GW9508) индуцирует пролиферацию клеток гладких мышц дыхательных путей человека, которая ингибируется MEK U0126 и PI3K LY294002 [79]. Кроме того, GW9508 влияет на фосфорилирование ERK, Akt и p70S6K. Среднецепочечные ЖК являются эндогенными лигандами для GPR84.

Короткоцепочечные ЖК являются эндогенными лигандами для FFAR3 и FFAR2, которые участвуют не только в метаболической, но и в иммунной регуляции [53, 88]. Данные рецепторы высокоэкспрессируются в нервных клетках, эпителиальных клетках кишечника и клетках дыхательных путей, а также в иммунных клетках, таких как моноциты, нейтрофилы, дендритные клетки и регуляторные T-клетки [81]. Так, короткоцепочечные ЖК индуцируют конформацию рецепторов FFAR2, способных взаимодействовать с Gq- и Gi-подсемействами суперсемейства GPCR [77, 87, 89]. Было показано, что FFAR2 ре-

Таблица 2. Специфические рецепторы для СЖК

Рецептор	Место экспрессии	Физиологическая функция	Натуральные лиганды для FFAR	Литературный источник
FFAR1 (GPR40)	Нервные клетки, иммунные клетки, адипоциты, β-клетки поджелудочной железы, гладкомышечные клетки дыхательных путей	Сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей. Пролиферация гладкомышечных клеток дыхательных путей. Секреция инсулина. Регуляция вкусовых предпочтений	Длинно- и среднецепочечные ЖК	[60, 64, 78]
FFAR2 (GPR43)	Нервные клетки, иммунные клетки (нейтрофилы), адипоциты, β-клетки поджелудочной железы, лейкоциты, эпителиальные клетки кишечника, эпителиальные клетки дыхательных путей	Секреция глюкагон-подобного пептида (GLP-1). Энергетический гомеостаз	Короткоцепочечные ЖК	[5, 15, 79–82]
FFAR3 (GPR41)	Нервные клетки, иммунные клетки, адипоциты, β-клетки поджелудочной железы, лейкоциты, клетки симпатической нервной системы, эпителиальные клетки кишечника, гладкие мышцы стенок кровеносных сосудов, гладкомышечные и эпителиальные клетки дыхательных путей	Вазодилатация и снижение кровяного давления. Энергетический гомеостаз. Сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей	Короткоцепочечные ЖК	[5, 15, 79–83]
FFAR4 (GPR120)	Нервные клетки ЦНС, иммунные клетки (макрофаги), адипоциты, β-клетки поджелудочной железы, эпителиальные клетки кишечника	Секреция глюкагон-подобного пептида (GLP-1). Пролиферация гладкомышечных клеток дыхательных путей	Длинно- и среднецепочечные ЖК	[59]

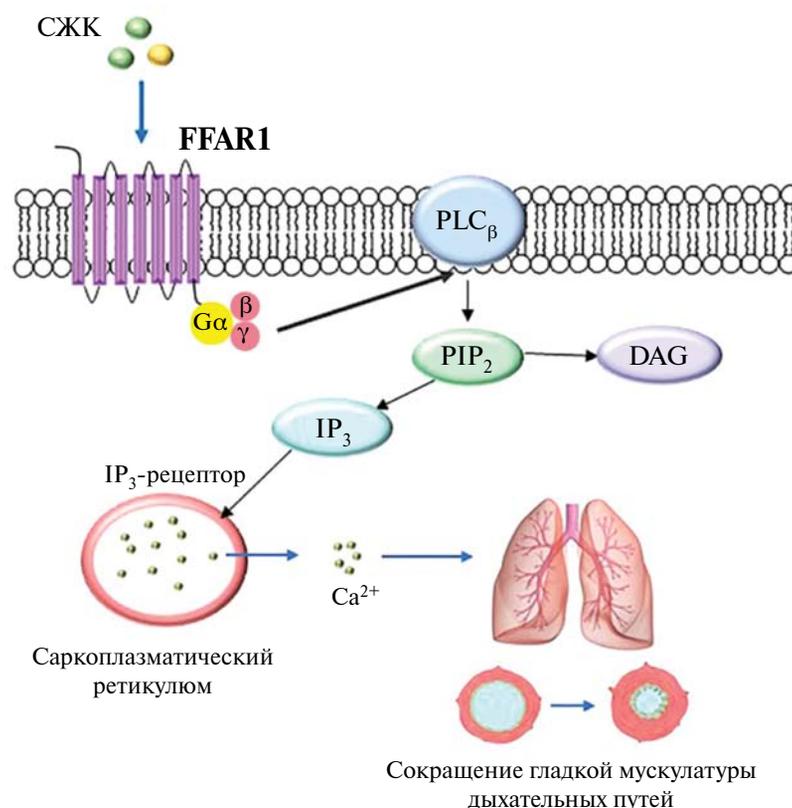


Рис. 1. Механизм влияния FFAR1 на сокращение гладких мышц дыхательных путей. Коротко- и среднецепочечные СЖК связываются с FFAR1 и активируют рецептор. Субъединица $G_{\beta\gamma}$, диссоциированная от FFAR1, активирует мембранную фосфолипазу C_{β} (PLC_{β}), которая, в свою очередь, гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфонат (PIP_2) в диацилглицерин (DAG) и инозитолтрифосфат (IP_3). IP_3 , связываясь с IP_3 -рецептором, расположенным на саркоплазматическом ретикулуме, приводит к оттоку Ca^{2+} в цитоплазму, что и вызывает сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей

136

гулирует хемотаксис нейтрофилов, выработку медиаторов воспаления, активность регуляторных Т-клеток (Treg). FFAR2 может стимулировать выработку IgA дендритными клетками, обеспечивая защиту кишечного эпителия от действия патогенных микробов [90, 91]. В отличие от FFAR2, FFAR3 играет ограниченную роль в барьерной функции кишечника [91]. Короткоцепочечные ЖК также являются эндогенными активаторами FFAR3, которые взаимодействуют только с Gi-подсемейством. FFAR3 экспрессируется гладкомышечными клетками дыхательных путей и влияет на их сокращение [83].

В настоящее время FFAR считаются привлекательными мишенями при лечении БА. Роль FFAR1 и FFAR4 в патогенезе БА активно изучается, как и влияние на течение и возможность лечения данного заболевания посредством применения длинноцепочечных ЖК [14]. В связи с появлением многочисленных данных о связи микробиома дыхательных путей и кишечника и роли этой взаимосвязи в патогенезе БА перспективным может стать изучение активности рецепторов для СЖК с короткой цепью — FFAR2 и FFAR3 — при БА.

Роль короткоцепочечных свободных жирных кислот и их рецепторов в микробиотической концепции развития бронхальной астмы

Механизмы взаимовлияния состояния и состава микробиоты кишечника с динамикой воспалительного процесса в БЛС интенсивно изучаются. Многочисленные

доказательства поддерживают связь между микробиотой дыхательных путей и ЖКТ, осуществляемую через систему кровообращения и иммунную систему. Накоплены доказательства того, что короткоцепочечные ЖК кишечного микробиома влияют на дендритные клетки, Т-клетки, тучные клетки и эозинофилы. Несмотря на то что механизмы данного влияния полностью не раскрыты, ведущая роль отводится активации FFARs и ингибированию гистондеацетилазы. Т-клетки, цитокины, медиаторы воспаления и TLRs участвуют в развитии провоспалительного состояния [27, 92], в то время как короткоцепочечные ЖК взаимодействуют с рецепторами FFAR, модулируя активность воспалительных реакции [53].

Как упоминалось ранее, FFAR3 и FFAR2 экспрессируются клетками дыхательных путей [5, 8, 11, 12, 14]. Работы ряда научных коллективов продемонстрировали наличие связи между активностью рецепторов FFAR2, FFAR3 и развитием БА [5, 82, 88]. Эпителиальные и гладкомышечные клетки БЛС экспрессируют FFAR3 [82]. Активация данного рецептора способствует сокращению гладких мышц посредством снижения уровня цАМФ и увеличения внутриклеточного уровня Ca^{2+} [63]. В то же время установлено, что если острая активация Gi-связанных рецепторов ингибирует синтез цАМФ, то их хроническая активация приводит к увеличению синтеза цАМФ, способствуя релаксации гладкомышечных клеток [83]. Эпителиальные клетки дыхательных путей также экспрессируют FFAR2 [82]. Активация данного рецептора также связана с внутриклеточным высвобождением Ca^{2+} и ингибированием накопления цАМФ [90]. FFAR2

играет важную роль на начальном этапе жизненного цикла вируса, поэтому его роль в патогенезе вирусных инфекций, которые являются триггерным фактором развития обострений БА, активно изучается. Например, G. Wang et al. показали, что FFAR2 отвечает за репликацию как низко-, так и высокопатогенных вирусов гриппа, что делает FFAR2 мишенью для разработки противовирусных препаратов [93].

Общепринято, что короткоцепочечные СЖК действуют как сигнальные молекулы на резидентные антиген-презентирующие клетки легких, ослабляя воспалительные реакции [94, 95] посредством конформации рецепторов FFAR2 и FFAR3 [77, 89]. Наибольшее сродство к FFAR3 демонстрирует пропионат, далее в порядке убывания следуют бутират и ацетат, тогда как для FFAR2 наибольшим сродством обладают пропионат и ацетат [83]. Именно пропионат и ацетат формируют иммунологическую среду легких и способны влиять на тяжесть аллергического воспаления [94]. Стоит отметить, что существуют и спорные выводы об однозначности противовоспалительного эффекта данных ЖК при БА. Известно, что активирующие концентрации короткоцепочечных ЖК находятся в широком диапазоне, различаются у грызунов и у людей, поэтому в настоящее время не установлено, какой из рецепторов больше участвует в ответе — FFAR2 или FFAR3 [89]. Так, пропионат купирует аллергическое воспаление дыхательных путей у больных БА посредством влияния на FFAR3, но не оказывая воздействия на FFAR2. Результаты исследования S. Rutting et al. показали, что короткоцепочечные СЖК в мезенхимальных клетках легких демонстрируют про-, а не противовоспалительные эффекты [15]. По данным W.L. Eskalbar et al., короткоцепочечные СЖК посредством активации FFAR3 способствуют развитию иммунного воспаления Th2-типа в дыхательных путях больных с аллергическими заболеваниями дыхательной системы (эозинофильный эзофагит и БА) [81]. Интересно, что A.T. Dang et al. предполагают, что непосредственная роль короткоцепочечных ЖК в легких может быть весьма незначительна, поскольку они не накапливаются в дыхательных путях. Возможно, данные ЖК оказывают влияние на периферические иммунные клетки с последующим рекрутированием в легкие, а также на миелопоэз для уменьшения воспаления дыхательных путей и поддержания гомеостаза [96]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить потенциальную роль короткоцепочечных ЖК и их рецепторов при БА.

В качестве важного механизма двусторонней связи между микробиотой кишечника и легких также изучается роль TLRs, с которыми связывают развитие хронического воспаления как в бронхолегочной системе, так и в ЖКТ [30–33]. Изучаются регуляторные механизмы иммунного реагирования на патогены с участием TLRs, а также роль TLRs в восстановлении бронхолегочного эпителия после повреждения [31, 32, 97]. В экспериментальных условиях продемонстрировано, что обработанные пищевые продукты, характерные для западной диеты, содержат провоспалительные стимуляторы TLR2 и TLR4 в концентрациях, превышающих концентрации, производимые микробиотой подвздошной кишки мыши, и постоянное употребление продуктов западной диеты способствует развитию хронического системного воспаления [98].

Взаимодействие между микробиотой и эпителием дыхательных путей является механизмом поддержания

стабильного иммунного гомеостаза [93, 99, 100]. Тучные клетки экспрессируют TLRs и участвуют в индукции секреции цитокинов и хемокинов, инициирующих Th2-тип иммунного ответа, а также индуцируют окислительный стресс и стимулируют высвобождение факторов роста и цитокинов, связанных с ремоделированием дыхательных путей при БА [100–102]. Активация TLRs происходит за счет влияния эндогенных лигандов и липидов (холестерина, насыщенных ЖК и окисленных форм фосфолипидов) [103]. Способность насыщенных ЖК активировать воспалительный путь CD14–TLR4–MD2 и инициировать развитие хронического воспаления активно изучается [103]. С другой стороны, полиненасыщенные ЖК тормозят TLRs-сигнализацию путем ингибирования димеризации рецепторов и рекрутирования TLRs на липидные рафты. Поэтому участие липидов в осуществлении TLR-опосредованной сигнализации и развитии воспаления при БА — актуальное направление исследований. Понимание взаимодействий между микробиотой и эпителием дыхательных путей, обеспечивающих иммунный гомеостаз легких, является основополагающим в поиске более эффективных методов лечения респираторных заболеваний [99].

Нарушение микробиоты кишечника взаимосвязано со снижением продукции короткоцепочечных ЖК и подавлением передачи сигналов FFAR2/3, которые регулируют ряд важных биологических путей. Воздействие на передачу сигналов FFAR2/3 может обеспечить перспективные терапевтические стратегии лечения данной патологии [90].

Фармакологическая модуляция активности рецепторов жирных кислот при бронхиальной астме

Микробиота кишечника — важный фактор развития воспалительных заболеваний, а наличие пищевых волокон в рационе человека оказывает существенное позитивное влияние на здоровье человека [35]. Известно, что пищевые волокна являются сложными углеводами, содержащимися в растительных продуктах питания, и классифицируются по их растворимости в воде [104]. Нерастворимые волокна (целлюлоза) представляют собой биологически инертные вещества, растворимые волокна (олигосахариды) действуют как субстраты для ферментации кишечными микробами. Частичное переваривание растворимой клетчатки приводит к образованию короткоцепочечных ЖК (ацетата, пропионата и бутирата). Бутират выступает источником топлива для колоноцитов, пропионат метаболизируется печенью, в то время как ацетат является основным представителем короткоцепочечных ЖК, попадающих в кровообращение и воздействующих на иммунные клетки и периферические ткани, оказывая противовоспалительный эффект. Увеличение потребления растворимых волокон и коррекция микробиоты кишечника могут существенно снизить риск развития и улучшить течение воспалительных заболеваний. Микробиомы легких и кишечника тесно взаимосвязаны, поэтому закономерно предположить, что питание играет важную роль в их регуляции [92].

Хотя БА имеет значительные генетический и экологический компоненты, эпидемиологические исследования свидетельствуют о взаимосвязи развития БА и нарушения питания [41, 104, 105]. Несмотря на то что вопрос о роли

микробиома в развитии БА остается открытым, клинические стратегии, направленные на модуляцию микробиома кишечника диетами, пробиотиками и пребиотиками, при различной патологии бронхолегочной системы уже были предприняты [106–108] и признаны многообещающим направлением в лечении заболеваний дыхательных путей [92]. Интересны данные исследования Х.Л. Zou et al. о связях между кишечной микробиотой и фенотипическими особенностями БА [110]. Микробный состав кишечника различался между группами больных и здоровыми, пациентами с аллергической и неаллергической БА. Представление о связях между кишечной микробиотой и фенотипами БА является хорошей основой для разработки новых методов модуляции микробиома кишечника.

Диета, богатая клетчаткой, не только изменяет состав микробиоты легких и кишечника, но также защищает от аллергического воспаления за счет повышения уровня циркулирующих короткоцепочечных ЖК. Короткоцепочечные ЖК признаны ключевыми молекулами, влияющими на здоровье человека [76], они обладают противовоспалительными свойствами и могут использоваться для лечения воспалительных заболеваний, включая БА [5]. Неперевариваемые углеводы (пищевые волокна, неперевариваемый крахмал, фруктоолигосахариды) приводят к росту численности *Roseburia*, *Ruminococcus* и *Eubacterium* spp., увеличению содержания в стуле короткоцепочечных ЖК (бутирата), которые оказывают положительное влияние на течение бронхолегочной патологии.

Применение пищевых волокон (инулина) на экспериментальных моделях БА показало их противовоспалительное действие, реализуемое посредством активации экспрессии FFAR2 и FFAR3 [53]. Растворимый инулин ферментируется комменсальными бактериями в толстой кишке, обеспечивая субстрат для производства короткоцепочечных ЖК, которые активируют FFAR2 и FFAR3 в иммунных клетках дыхательных путей, что приводит к уменьшению воспаления дыхательных путей. Кроме того, применение пищевых волокон уменьшает активность эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА [53]. В целом пищевые волокна могут играть защитную роль как в возникновении, так и в контроле симптомов аллергической астмы. Пищевые волокна могут также напрямую стимулировать иммунные функции [109]. Долгосрочные эффекты растворимых волокон в качестве противовоспалительной терапии при БА требуют дальнейшего изучения.

Пробиотики показали многообещающие результаты в лечении воспалительных состояний и регуляции врожденного иммунитета посредством блокирования TLRs и соответствующих сигнальных путей [50, 107, 108]. Кроме того, они усиливают барьерную функцию в кишечнике. Это делает пробиотики потенциальными кандидатами для лечения БА [107]. Возможно, увеличение потребления растворимых волокон и коррекция микробиоты легких и кишечника уменьшат воспаление дыхательных путей при БА посредством активации FFAR и блокирования TLRs.

Заключение

Бронхиальная астма является одной из важнейших проблем современности. Ее гетерогенность указывает на то, что в механизм регуляции хронического иммун-

ного воспаления дыхательных путей вовлечены многие составляющие. В последнее время набирает обороты научный интерес к макробиотической концепции развития БА. Доказана тесная взаимосвязь между микробиотой кишечника и легких, которая регулирует интенсивность иммунных, воспалительных процессов в ЖКТ и БЛС. Активно изучается роль СЖК, которые не только являются источником энергии, но и выполняют важные сигнальные и регуляторные функции в организме. СЖК со средней и длинной цепью синтезируются *de novo* или поступают в организм в результате потребления жиров, ЖК с короткой цепью образуются в кишечнике вследствие частичного переваривания растворимой клетчатки и попадают в систему кровообращения, оказывая иммунорегуляторный эффект. Механизм, потенциально связывающий ЖК и воспалительные реакции, включает активацию рецепторов СЖК. В настоящее время FFAR считаются привлекательными мишенями при лечении БА, так как они экспрессируются не только иммунными, но и эпителиальными и гладкомышечными клетками дыхательных путей человека. Роль FFAR1 и FFAR4 в патогенезе БА подтверждена и активно изучается, как и влияние на течение и возможность лечения данного заболевания посредством применения длинноцепочечных ЖК, которые являются натуральными лигандами для данных рецепторов. В то же время роль рецепторов СЖК с короткой цепью — FFAR2 и FFAR3 — в патогенезе БА только начинает изучаться. Данные рецепторы экспрессируются клетками иммунной, дыхательной и пищеварительной систем, а, учитывая их тесную взаимосвязь, дальнейшее изучение роли кишечного микробиома в метаболических и иммунных функциях дыхательной системы, в частности в развитии БА, крайне актуально для науки.

Модуляция микробиома кишечника диетами, пребиотиками и пробиотиками при различной патологии бронхолегочной системы также является многообещающим направлением в лечении заболеваний дыхательных путей. Короткоцепочечные ЖК обладают противовоспалительными свойствами и могут использоваться для лечения воспалительных заболеваний, включая БА. В то же время отдельные результаты исследований показали, что короткоцепочечные ЖК в мезенхимальных клетках легких демонстрируют про-, а не противовоспалительные эффекты, поэтому данный вопрос нуждается в дополнительном изучении.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проводилось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.Ю. Кыткова — анализ источников литературы, формулирование заключения, написание статьи; Ю.К. Денисенко — редактирование текста, формулирование заключения, написание статьи; Т.П. Новгородцева — редактирование текста; М.В. Антонюк — проверка и редактирование текста; Т.А. Гвозденко — проверка и редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2019). Available from: <http://ginasthma.com>
- Novakova P, Tiotiu A, Baiardini I, et al. Allergen immunotherapy in asthma: current evidence. *J Asthma*. 2021;58(2):223–230. doi: <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1684517>
- Delgado J, Dávila IJ, Domínguez-Ortega J. Severe Asthma Group (SEAIC). Clinical Recommendations for the Management of Biological Treatments in Severe Asthma Patients: A Consensus Statement. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):36–43. doi: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0638>
- Monga N, Sethi GS, Kondepudi KK, et al. Lipid mediators and asthma: Scope of therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113925>
- Alsharairi NA. The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Interplay between a Very Low-Calorie Ketogenic Diet and the Infant Gut Microbiota and Its Therapeutic Implications for Reducing Asthma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9580. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21249580>
- Кытjikова О.Ю., Антоноук М.В., Гвозденко Т.А., и др. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 9–14. [Kytjikova OYu, Antonjuk MV, Gvozdenko TA, i dr. Metabolicheskie aspekty vzaimosvjazi ozhireniya i bronhial'noj astmy. *Ozhirenie i metabolizm*. 2018;15(4):9–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET9578>
- Kim JS, Steffen BT, Podolanczuk AJ, et al. Associations of ω -3 Fatty Acids with Interstitial Lung Disease and Lung Imaging Abnormalities Among Adults. *Am J Epidemiol*. 2021;190(1):95–108. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa168>
- Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, et al. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2020;100(1):171–210. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2018>
- Zhang L, Hames KC, Jensen MD. Regulation of direct adipose tissue free fatty acid storage during mixed meal ingestion and high free fatty acid concentration conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(2):E208–E218. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00408.2020>
- Grundmann M, Bender E, Schamberger J, et al. Pharmacology of Free Fatty Acid Receptors and Their Allosteric Modulators. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1763. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22041763>
- Jakubík J, Randáková A, Chetverikov N, et al. The operational model of allosteric modulation of pharmacological agonism. *Sci Rep*. 2020;10(1):14421. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71228-y>
- Haak AJ, Ducharme MT, Diaz Espinosa AM, et al. Targeting GPCR Signaling for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Therapies. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41(3):172–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.008>
- Gusach A, Maslov I, Luginina A, et al. Beyond structure: emerging approaches to study GPCR dynamics. *Curr Opin Struct Biol*. 2020;63:18–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2020.03.004>
- Xu S, Schwab A, Karmacharya N, et al. FFAR1 activation attenuates histamine-induced myosin light chain phosphorylation and cortical tension development in human airway smooth muscle cells. *Respir Res*. 2020;21(1):317. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01584-w>
- Rutting S, Xenaki D, Malouf M, et al. Short-chain fatty acids increase TNF α -induced inflammation in primary human lung mesenchymal cells through the activation of p38 MAPK. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;316(1):L157–L174. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00306.2018>
- Hu Y, Kang Y, Liu X, et al. Distinct lung microbial community states in patients with pulmonary tuberculosis. *Sci China Life Sci*. 2020;63(10):1522–1533. doi: <https://doi.org/10.1007/s11427-019-1614-0>
- Zheng Y, Fang Z, Xue Y, et al. Specific gut microbiome signature predicts the early-stage lung cancer. *Gut Microbes*. 2020;11(4):1030–1042. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1737487>
- Ekanayake A, Madegedara D, Chandrasekharan V, et al. Respiratory Bacterial Microbiota and Individual Bacterial Variability in Lung Cancer and Bronchiectasis Patients. *Indian J Microbiol*. 2020;60(2):196–205. doi: <https://doi.org/10.1007/s12088-019-00850-w>
- Cuthbertson L, Walker AW, Oliver AE, et al. Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis. *Microbiome*. 2020;8(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00810-3>
- Dickson RP, Harari S, Kolb M. Making the case for causality: what role do lung microbiota play in idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000318. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00318-2020>
- Durack J, Christian LS, Nariya S, et al. Distinct associations of sputum and oral microbiota with atopic, immunologic, and clinical features in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(5):1016–1026. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.028>
- Fu X, Li Y, Meng Y, et al. Associations between respiratory infections and bacterial microbiome in student dormitories in Northern China. *Indoor Air*. 2020;30(5):816–826. doi: <https://doi.org/10.1111/ina.12677>
- Proctor L. What's next for the human microbiome? *Nature*. 2019;569(7758):623–625. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-019-01654-0>
- Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:9. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00009>
- Arrieta M-C, Arévalo A, Stiemsma L, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):424–434.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.041>
- Skalski JH, Limon JJ, Sharma P, et al. Expansion of commensal fungus *Wallemia mellicola* in the gastrointestinal mycobiota enhances the severity of allergic airway disease in mice. *PLoS Pathog*. 2018;14(9):e1007260. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007260>
- Bachem A, Makhlof C, Binger KJ, et al. Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote the Memory Potential of Antigen-Activated CD8⁺ T Cells. *Immunity*. 2019;51(2):285–297.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.002>
- Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, et al. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity*. 2020;52(2):241–255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.01.007>
- Du X, Wei J, Tian D, et al. miR-182-5p contributes to intestinal injury in a murine model of *Staphylococcus aureus* pneumonia-induced sepsis via targeting surfactant protein D. *J Cell Physiol*. 2019;235(1):563–572. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.28995>
- Sallustio F, Curci C, Stasi A, et al. Role of Toll-Like Receptors in Actuating Stem/Progenitor Cell Repair Mechanisms: Different Functions in Different Cells. *Stem Cells Int*. 2019;6795845. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6795845>
- Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*. 2020;16(1):38–51. doi: <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1635384>
- Burgueño JF, Abreu MT. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):263–278. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0261-4>
- Kytjikova OY, Perelman JM, Novgorodtseva TP, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as a Therapeutic Target in Asthma. *PPAR Res*. 2020;2020:8906968. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8906968>
- Sender R, Fuchs S, Milo R, et al. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*. 2016;14(8):e1002533. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>

35. Sundström K, Mishra PP, Pyysalo MJ, et al. Similarity of salivary microbiome in parents and adult children. *PeerJ*. 2020;8:e8799. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.8799>
36. Villette R, Kc P, Beliard S, et al. Unraveling Host-Gut Microbiota Dialogue and Its Impact on Cholesterol Levels. *Front Pharmacol*. 2020;11:278. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00278>
37. Otto M. Staphylococci in the human microbiome: the role of host and interbacterial interactions. *Curr Opin Microbiol*. 2020;53:71–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.03.003>
38. McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol*. 2018;48(1):39–49. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.201646721>
39. Vandenberg LE, Enaud R, Coron N, et al. From culturomics to metagenomics: the mycobiome in chronic respiratory diseases. *The Lung Microbiome (Norwich: European Respiratory Society)*. 2019;88–118. doi: <https://doi.org/10.1183/2312508X.10015918>
40. Dujardin CE, Mars RAT, Manemann SM, et al. Impact of air quality on the gastrointestinal microbiome: A review. *Environ Res*. 2020;186:109485. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109485>
41. Wang CS, Wang J, Zhang X, et al. Is the consumption of fast foods associated with asthma or other allergic diseases? *Respirology*. 2018;23(10):901–913. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13339>
42. Zajac-Gawlak I, Kłapcińska B, Kroemke A, et al. Associations of visceral fat area and physical activity levels with the risk of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Biogerontology*. 2017;18(3):357–366. doi: <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9693-9>
43. Einarsson GG, Zhao J, LiPuma JJ, et al. Community analysis and co-occurrence patterns in airway microbial communities during health and disease. *ERJ Open Res*. 2019;5(3):00128–2017. doi: <https://doi.org/10.1183/23120541.00128-2017>
44. Soret P, Vandenberg LE, Francis F, et al. Respiratory mycobiome and suggestion of inter-kingdom network during acute pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):3589. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60015-4>
45. Grier A, McDavid A, Wang B, et al. Neonatal gut and respiratory microbiota: coordinated development through time and space. *Microbiome*. 2018;6(1):193. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0566-5>
46. Jameson KG, Olson CA, Kazmi SA, et al. Toward Understanding Microbiome-Neuronal Signaling. *Mol Cell*. 2020;78(4):577–583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.03.006>
47. Chen HJ, Gur TL. Intrauterine Microbiota: Missing, or the Missing Link? *Trends Neurosci*. 2019;42(6):402–413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.03.008>
48. Pammi M, Lal CV, Wagner BD, et al. Airway Microbiome and Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2019;204:126–133.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.042>
49. Piersigilli F, Van Grambezen B, Hocq C, et al. Nutrients and Microbiota in Lung Diseases of Prematurity: The Placenta-Gut-Lung Triangle. *Nutrients*. 2020;12(2):469. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12020469>
50. Nandakumar V, Aly H. Microbiota and chronic lung disease in preterm infants. Where is the truth? *J Perinatol*. 2020;40(7):983–984. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0666-5>
51. Huang Y, Mao K, Chen X, et al. SIP-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science*. 2018;359(6371):114–119. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aam5809>
52. Martin CR, Osadchiv V, Kalani A, et al. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
53. Haines I, Baines KJ, Berthon BS, et al. Soluble Fibre Meal Challenge Reduces Airway Inflammation and Expression of GPR43 and GPR41 in Asthma. *Nutrients*. 2017;9(1):57. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9010057>
54. Cho IJ, Choi KR, Lee SY. Microbial production of fatty acids and derivative chemicals. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;65:129–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.02.006>
55. Astrup A, Magkos F, Bier DM, et al. Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(7):844–857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.077>
56. Chen J, Liu H. Nutritional Indices for Assessing Fatty Acids: A Mini-Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5695. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21165695>
57. Christie WW, Harwood JL. Oxidation of polyunsaturated fatty acids to produce lipid mediators. *Essays Biochem*. 2020;64(3):401–421. doi: <https://doi.org/10.1042/EBC20190082>
58. Frampton J, Murphy KG, Frost G, et al. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nat Metab*. 2020;2(9):840–848. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0188-7>
59. Son SE, Kim NJ, Im DS. Development of Free Fatty Acid Receptor 4 (FFA4/GPR120) Agonists in Health Science. *Biomol Ther (Seoul)*. 2021;29(1):22–30. doi: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.213>
60. Teng D, Chen J, Li D, et al. Computational Insights into Molecular Activation and Positive Cooperative Mechanisms of FFAR1 Modulators. *J Chem Inf Model*. 2020;60(6):3214–3230. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00030>
61. Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, et al. Fatty Acid Diets: Regulation of Gut Microbiota Composition and Obesity and Its Related Metabolic Dysbiosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4093. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21114093>
62. He J, Zhang P, Shen L, et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>
63. Ye Z, Wang S, Zhang C, et al. Coordinated Modulation of Energy Metabolism and Inflammation by Branched-Chain Amino Acids and Fatty Acids. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:617. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00617>
64. Qiu X, Xie X, Meesapyodsuk D. Molecular mechanisms for biosynthesis and assembly of nutritionally important very long chain polyunsaturated fatty acids in microorganisms. *Prog Lipid Res*. 2020;79:101047. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101047>
65. Cui J, Chen H, Tang X, et al. Δ6 fatty acid desaturases in polyunsaturated fatty acid biosynthesis: insights into the evolution, function with substrate specificities and biotechnological use. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(23):9947–9963. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10958-5>
66. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance. A review. *Life Sci*. 2018;203:255–267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.049>
67. Franck M, de Toro-Martín J, Guénard F, et al. Prevention of Potential Adverse Metabolic Effects of a Supplementation with Omega-3 Fatty Acids Using a Genetic Score Approach. *Lifestyle Genom*. 2020;13(1):32–42. doi: <https://doi.org/10.1159/000504022>
68. Brayner B, Kaur G, Keske MA, et al. FADS Polymorphism, Omega-3 Fatty Acids and Diabetes Risk: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(6):758. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10060758>
69. Holota Y, Dovbynchuk T, Kaji I, et al. The long-term consequences of antibiotic therapy: Role of colonic short-chain fatty acids (SCFA) system and intestinal barrier integrity. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220642. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220642>
70. Markowiak-Kopec P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(4):1107. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
71. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids from Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>
72. Krieger JP. Intestinal glucagon-like peptide-1 effects on food intake: Physiological relevance and emerging mechanisms. *Peptides*. 2020;131:170342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170342>

73. Lupien-Meilleur J, Andrich DE, Quinn S, et al. Interplay between Gut Microbiota and Gastrointestinal Peptides: Potential Outcomes on the Regulation of Glucose Control. *Can J Diabetes*. 2020;44(4):359–367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.10.006>
74. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):e2710–e2716. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa327>
75. Reimann F, Diakogiannaki E, Moss CE, et al. Cellular mechanisms governing glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion. *Peptides*. 2020;125:170206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170206>
76. Sivaprakasam S, Bhutia YD, Yang S, et al. Short-Chain Fatty Acid Transporters: Role in Colonic Homeostasis. *Compr Physiol*. 2017;8(1):299–314. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c170014>
77. Congreve M, de Graaf C, Swain NA, et al. Impact of GPCR Structures on Drug Discovery. *Cell*. 2020;181(1):81–91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.003>
78. Pujol JB, Christinat N, Ratinaud Y, et al. Coordination of GPR40 and Ketogenesis Signaling by Medium Chain Fatty Acids Regulates Beta Cell Function. *Nutrients*. 2018;10(4):473. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10040473>
79. Matoba A, Matsuyama N, Shibata S, et al. The free fatty acid receptor 1 promotes airway smooth muscle cell proliferation through MEK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314(3):L333–L348. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00129.2017>
80. Mielenz M. Invited review: nutrient-sensing receptors for free fatty acids and hydroxycarboxylic acids in farm animals. *Animal*. 2017;11(6):1008–1016. doi: <https://doi.org/10.1017/S17517311600238X>
81. Eckalbar WL, Erle DJ. Singling out Th2 cells in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*. 2019;129(5):1830–1832. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI128479>
82. Imoto Y, Kato A, Takabayashi T, et al. Short-chain fatty acids induce tissue plasminogen activator in airway epithelial cells via GPR41&43. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(5):544–554. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13119>
83. Mizuta K, Sasaki H, Zhang Y, et al. The short-chain free fatty acid receptor FFAR3 is expressed and potentiates contraction in human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020; 318(6):L1248–L1260. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00357.2019>
84. Li NX, Brown S, Kowalski T, et al. GPR119 agonism increases glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 2018;67(7):1401–1413. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-0031>
85. Chen J, Sang Z, Li L, et al. Discovery of 5-methyl-2-(4-((4-(methylsulfonyl)benzyl)oxy)phenyl)-4-(piperazin-1-yl)pyrimidine derivatives as novel GRP119 agonists for the treatment of diabetes and obesity. *Mol Divers*. 2017;21(3):637–654. doi: <https://doi.org/10.1007/s11030-017-9755-6>
86. Chen LH, Zhang Q, Xie X, et al. Modulation of the G-Protein-Coupled Receptor 84 (GPR84) by Agonists and Antagonists. *J Med Chem*. 2020;63(24):15399–15409. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01378>
87. Milligan G. G protein-coupled receptors not currently in the spotlight: free fatty acid receptor 2 and GPR35. *Br J Pharmacol*. 2018;175(13):2543–2553. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.14042>
88. Priyadarshini M, Navarro G, Layden BT. Gut Microbiota: FFAR Reaching Effects on Islets. *Endocrinology*. 2018;159(6):2495–2505. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00296>
89. Bolognini D, Dedeo D, Milligan G. Metabolic and inflammatory functions of short-chain fatty acid receptors. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2021;16:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.06.005>
90. Ang Z, Xiong D, Wu M, et al. FFAR2–FFAR3 receptor heteromerization modulates short-chain fatty acid sensing. *FASEB J*. 2018;32(1):289–303. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201700252RR>
91. Wu W, Sun M, Chen F, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43. *Mucosal Immunol*. 2017;10(4):946–956. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.114>
92. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. doi: <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>
93. Wang G, Jiang L, Wang J, et al. The G Protein-Coupled Receptor FFAR2 Promotes Internalization during Influenza A Virus Entry. *J Virol*. 2020;94(2): e01707–19. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01707-19>
94. Galvao I, Tavares LP, Correa RO, et al. The metabolic sensor GPR43 receptor plays a role in the control of Klebsiella pneumoniae infection in the lung. *Front Immunol*. 2018;9:142. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00142>
95. Cait A, Hughes MR, Antignano F, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunol*. 2018;11(3):785–795. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2017.75>
96. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*. 2019;12(4):843–850. doi: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0160-6>
97. Kordjazy N. Role of toll-like receptors in inflammatory bowel disease. *Pharmacol. Res*. 2018;129:204–215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.017>
98. Faraj TA, Stover C, Erridge C. Dietary Toll-Like Receptor Stimulants Promote Hepatic Inflammation and Impair Reverse Cholesterol Transport in Mice via Macrophage-Dependent Interleukin-1 Production. *Front Immunol*. 2019;10:1404. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01404>
99. Invernizzi R, Lloyd CM, Molyneaux PL. Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. *Immunology*. 2020;160(2):171–182. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13195>
100. Lv J, Yu Q, Lv J, et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur J Immunol*. 2018;48(11):1838–1850. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.201847663>
101. Christou EAA, Giardino G, Stefanaki E, et al. Asthma: An Undermined State of Immunodeficiency. *Int Rev Immunol*. 2019;38(2):70–78. doi: <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1588267>
102. Zakeri A, Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol*. 2018;9:1027. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01027>
103. Li Y, Deng SL, Lian ZX, et al. Roles of Toll-Like Receptors in Nitroxidative Stress in Mammals. *Cells*. 2019;8(6):576. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8060576>
104. Nkosi V, Rathogwa-Takalani F, Voyi K. The Frequency of Fast Food Consumption in Relation to Wheeze and Asthma among Adolescents in Gauteng and North West Provinces, South Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6). doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17061994>
105. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, et al. Molecular targets of fatty acid ethanalamides in asthma. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(4):87. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55040087>
106. Zhang D, Li S, Wang N, et al. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Front Microbiol*. 2020;11:301. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301>
107. West CE, Dzidic M, Prescott SL, et al. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int*. 2017;66(4):529–538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.08.001>
108. Kim SW, Kim S, Son M, et al. Melatonin controls microbiota in colitis by goblet cell differentiation and antimicrobial peptide production through Toll-like receptor 4 signalling. *Sci Rep*. 2020;10(1):2232. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59314-7>

109. Verstege REM, Kostadinova AI, Merenciana Z, et al. Dietary Fibers: Effects, Underlying Mechanisms and Possible Role in Allergic Asthma Management. *Nutrients*. 2021;13(11):4153. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13114153>
110. Zou XL, Wu JJ, Ye HX, et al. Associations between Gut Microbiota and Asthma Endotypes: A Cross-Sectional Study in South China Based on Patients with Newly Diagnosed Asthma. *J Asthma Allergy*. 2021;14:981–992. doi: <https://doi.org/10.2147/JAA.S320088>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кытикова Оксана Юрьевна, д.м.н. [*Oxana Yu. Kytikova*, MD, PhD]; адрес: 675000, Благовещенск, ул. Калинина, д. 22 [address: 22 Kalinina str., 675000, Blagoveshensk, Russia]; e-mail: kytikova@yandex.ru, SPIN-код: 3006-5614, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Денисенко Юлия Константиновна, д.б.н. [*Yulia K. Denisenko*, PhD in Biology]; e-mail: karaman@inbox.ru, SPIN-код: 4997-3432, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Новгородцева Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [*Tatiana P. Novgorodceva*, PhD in Biology, Professor]; e-mail: nauka@niivl.ru, SPIN-код: 5888-6099, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Антонюк Марина Владимировна, д.м.н., профессор [*Marina V. Antonyuk*, MD, PhD, Professor]; e-mail: antonyukm@mail.ru, SPIN-код: 3446-4852, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Гвозденко Татьяна Александровна, д.м.н., профессор [*Tatyana A. Gvozdenko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: vfdnz@mail.ru, SPIN-код: 7869-1692, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>