

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-134-143>

Сигаретный дым и кишечная микробиота — что мы знаем?

Успенский Ю. П.^{1,2}, Фоминых Ю. А.^{1,2}, Башкина О. А.³, Наджафова К. Н.¹, Иманвердиева Н. А.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия)

Для цитирования: Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Башкина О. А., Наджафова К. Н., Иманвердиева Н. А. Сигаретный дым и кишечная микробиота — что мы знаем? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 134–143. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-134-143

✉ Для переписки:

Наджафова

Кямаля

Низамитдинова

kyamalyok@yandex.ru

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана; Профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета
Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент; профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета
Башкина Ольга Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии
Наджафова Кямаля Низамитдиновна, ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В. А. Вальдмана
Иманвердиева Наида Адалаткызы, ассистент кафедры факультетской педиатрии

Резюме

Микробиота кишечника — это уникальная структура, в норме находящаяся в равновесном состоянии и выполняющая огромное число разнообразных функций. Сигаретный дым модифицирует микробиоту кишечника посредством множества механизмов и влияет на работу ферментов, связанных с окислительным стрессом, на слой муцина и экспрессию белков плотных контактов слизистой кишечника, на баланс кислот и оснований в толстой кишке. И это помимо прямого токсического воздействия множества компонентов табачного дыма и распространения бактерий непосредственно от сигарет. В статье рассматриваются данные современной литературы о сложных и неоднозначных механизмах влияния табачного дыма и его отдельных компонентов на микробиоту кишки.

Ключевые слова: кишечная микробиота, курение, сигаретный дым

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: BGYNBZ





Cigarette smoke and intestinal microbiota — what do we know?

Yu. P. Uspenskiy^{1,2}, Yu. A. Fominykh^{2,1}, O. A. Bashkina³, K. N. Nadzhafova¹, N. A. Imanverdieva³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia)

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, (6–8, L'vaTolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia)

³ Astrakhan State Medical University (121, st. Bakinskaya, Astrakhan, Astrakhan region, 414000, Russia)

For citation: Uspenskiy Yu. P., Fominykh Yu. A., Bashkina O. A., Nadzhafova K. N., Imanverdieva N. A. Cigarette smoke and intestinal microbiota — what do we know? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3): 134–143. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-134-143

✉ **Corresponding author:**

Nadzhafova

Kyamalya

Nizamitdinovna

kyamalyok@yandex.ru

Yury P. Uspenskiy, Doc of Sci, Prof. Professor of department of faculty therapy named after Professor V. A. Valdman; Professor of internal diseases department of stomatological faculty; ORCID: 0000-0001-6434-1267

Yuliya A. Fominykh, Doc of Sci, Associate Professor of internal diseases department of stomatological faculty; Professor of department of faculty therapy named after prof. V. A. Valdman; ORCID: 0000-0002-2436-3813

Olga A. Bashkina, Doc of Sci, Professor, Head of Department of faculty pediatrics; ORCID: 0000-0003-4168-4851

Kyamalya N. Nadzhafova, Member of teaching stuff of Department of faculty therapy named after prof. V. A. Valdman; ORCID: 0000-0002-8419-0272

Naida A. Imanverdieva, Member of teaching stuff of the Department of faculty pediatrics; ORCID: 0000-0002-0509-147X

Summary

The gut microbiota is a unique structure that is normally in an equilibrium state and performs a huge number of diverse functions. Cigarette smoke modifies the intestinal microbiota through a variety of mechanisms and affects the work of enzymes associated with oxidative stress, the mucin layer and the expression of proteins of dense contacts of the intestinal mucosa, the balance of acids and bases in the colon. And this is in addition to the direct toxic effects of many components of tobacco smoke and the spread of bacteria directly from cigarettes. The article examines the data of modern literature on the complex and ambiguous mechanisms of the influence of tobacco smoke and its individual components on the gut microbiota.

Keywords: intestinal microbiota, smoking, cigarette smoke

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Микробиота кишечника является сбалансированной микроразнообразной системой, которая в ходе длительного эволюционного взаимодействия с организмом человека привела к формированию «суперорганизма» – человека и его микробиоты. Результаты генетического анализа показали, что в человеческом организме мирно сосуществуют свыше 10000 видов различных микроорганизмов, общее число которых составляет триллионы. Известно и то, что микроорганизмы обмениваются информацией с использованием химического языка межвидового общения, а скорость передачи информации в «микробном интернете» весьма велика [1].

Еще И. И. Мечников писал о полезных микроорганизмах, как о «биоопленке», состоящей из сотен видов микробов, покрывающей кожу и слизистые оболочки человека, наподобие перчаток. Он справедливо считал, что дисгармония микробного состава толстой кишки является источником постоянной интоксикации и одной из причин преждевременного старения человека. Однако

осознание важности роли кишечной микрофлоры все же приходило человечеству постепенно. И сегодня все еще остается актуальным высказывание академика В. А. Тутельяна (2002) – «...относительно недавно кишечная микрофлора, в частности бактерии толстой кишки, стали расцениваться как основная детерминанта здоровья и заболеваний у людей...» [2].

И действительно, легко сбиться со счета, перечисляя все функции микробиоты кишки: трофическая и энергетическая, энергообеспечение эпителия, регулирование перистальтики кишечника, детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов, поддержание ионного гомеостаза организма, образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров; регуляция иммунной стимуляция местного иммунитета, образование нормальных иммуноглобулинов; обеспечение цитопротекции и колонизационной резистентности, повышение устойчивости эпителиальных клеток к канцерогенам, участие в противоопухолевом надзоре, ингибирование

роста патогенов и их адгезии к эпителию, «перехват» вирусов; поддержание физико-химических параметров гомеостаза преэпителиальной зоны, поставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза, синтез и поставка организму витаминов группы В и многое другое [1, 3, 4].

Нарушение микробного пейзажа кишки происходит не только в результате развития различных кишечных инфекций. К сожалению, образ жизни современного человека все больше повышает риск развития нарушений эндогенного микробиоценоза, потому как спектр факторов риска, приводящих к ухудшению эндоэкологии, постоянно расширяется [5]. Это стрессы различного генеза, особенно хронический стресс; нерегулярное и несбалансированное

питание, дефицит пищевых волокон, потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, резкая смена рациона и режима питания; заболевания внутренних органов, ятрогенные воздействия – применение антибиотиков, гормонов и цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства; снижение иммунного статуса различного генеза; нарушение биоритмов, повышенный радиационный фон, магнитные возмущения, гиподинамия, ксенобиотики различного происхождения, включая, конечно же, курение [6,7]. В нашей статье, анализируя данные мировой литературы, мы попробуем пролить свет на сигаретный дым и рассмотреть сквозь него аспекты влияния курения на кишечную микробиоту.

Возможные механизмы влияния курения на микробиоту кишечника

Курение сигарет является основным в мире потенциально предотвратимым фактором, повышающим смертность. Распространенность курения постепенно снижается в развитых странах, но растет во многих развивающихся странах [8]. В настоящее время общество ведет активную борьбу с табакокурением такими методами, как повышение цен на табачную продукцию, информационные кампании в средствах массовой информации, запреты на курение табака в общественных местах и на работе. Активно внедряются инновационные продукты – так называемый «не сжигаемый табак». При употреблении таких альтернативных способов доставки никотина, электронных сигарет или систем нагревания табака исключено горение табака, что позволяет снизить вред, наносимый сигаретным дымом на 90% и более.

Несмотря на это, курение продолжает носить характер глобальной пандемии, и на планете в настоящее время курят 1,1 миллиарда человек. Примерно у половины курильщиков развиваются ассоциированные с курением серьезные заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания и онкопатология [9, 10].

Влияние курения на микробиоту пока остается недостаточно изученным и может реализовываться посредством различных механизмов. Один из механизмов, который может приводить к формированию различных профилей микробного разнообразия у курильщиков, может быть обусловлен колонизацией кишечника бактериями, содержащимися непосредственно в самих сигаретах [11]. В ряде исследований изучались микроорганизмы, содержащиеся в табаке, как причинный фактор заболеваний, связанных с курением. До появления достижений в технологии секвенирования ДНК для идентификации микробов использовался метод культивирования. Благодаря этому методу в свежих листьях табака, в отдельных табачных хлопьях или мелких частях табака обнаруживали *Pantoea agglomerans*, *Acinetobacter calcoaceticus* и конкретные виды *Pseudomonadaceae*, такие как *P. fluorescens* и *Stenotrophomonas maltophilia* [12, 13].

С появлением технологии секвенирования генов и таксономического микрочищления на основе 16S rРНК было идентифицировано множество некультивируемых видов. Sapkota et al. выявили в сигаретах обширное бактериальное разнообразие – от почвенных микроорганизмов и комменсалов до условно патогенных для человека микроорганизмов, в том числе *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Burkholderia*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* [14]. Shanahan et al. продемонстрировали снижение относительного обилия *Prevotella* и *Neisseria* spp. и увеличение относительного обилия *Firmicutes*, главным образом *Streptococcus* spp. и *Veillonella* spp., наряду с родом *Rothia* (*Actinobacteria*) в верхних отделах желудочно-кишечного тракта у нынешних курильщиков по сравнению с таковыми у лиц, которые никогда не курили [15].

В других исследованиях продемонстрировано, что изменения секреции бикарбоната [16] и снижение уровня pH [17] в двенадцатиперстной кишке у курильщиков может оказывать влияние на рост *Neisseria*, которая относится к капнофилам и чувствительна к кислотным условиям [18], а также на рост *Streptococcus* и *Rothia* spp. являются ацидогенными и кислотоустойчивыми.

На животных моделях сигаретный дым снижает уровень органических кислот и популяцию бифидобактерий в слепой кишке [19]. В исследовании J.N.D. Battey et al. изучалось влияние на микробиоту мышей сигаретного дыма и аэрозоля табачных изделий с модифицированным риском в течение 6 месяцев (эквивалентно 28 мг/л никотина). У мышей, подвергавшихся воздействию сигаретного дыма, был выявлен значимый прирост популяции *Akkermansiaceae*, после отмены воздействия сигаретного дыма, популяция вновь снижалась. Переход на устройства потребления табака с модифицированным риском спустя 3 месяца, по данным авторов, привел к повышению числа и микробного разнообразия *Lactobacillaceae* [20].

Изучение влияния курения на организм человека показало, что у курильщиков выше вероятность развития инфекции *Clostridium difficile* [21]. У продолжающих курить в микробиоте кишечника повышается число *Bacteroidetes* и снижается число

Firmicutes и *Proteobacteria* по сравнению с никогда не курившими [22]. Другие исследования также показали, что у здоровых курильщиков содержание *Bacteroides-Prevotella* выше, чем у некурящих (34,8% и 24,1% соответственно) [23, 24]. L. Biedermann et al. установили, что у здоровых людей, отказавшихся от курения, наблюдалось увеличение числа *Firmicutes* и *Actinobacteria* при одновременном снижении *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* [24].

Bacteroidetes spp., один из доминирующих типов микроорганизмов в микробиоме кишечника (в среднем составляет 30–40%) участвует в выработке сфинголипидов [25]. *Bacteroidetes spp.* обладают необходимым ферментом серинпальмитоилтрансферазой, что делает их единственной известной

группой кишечных комменсалов, продуцирующих сфинголипиды [26]. Недавние исследования показали, что дефицит сфинголипидов, образующихся в результате деятельности *Bacteroidetes spp.* может влиять на метаболизм сфинголипидов в организме в целом, что приводит к повышению уровня церамидов и индукции процессов воспаления в организме хозяина [27, 28].

Помимо упомянутых механизмов влияние на кишечную микробиоту курения в целом, описано влияние отдельных компонентов сигаретного дыма на муциновый слой и иммунные клетки кишечника, оксидативный стресс, функционирование кишечного барьера. Об этом пойдет речь в следующем разделе нашей статьи.

Воздействие отдельных компонентов сигаретного дыма на кишечную микробиоту

Сигаретный дым – сложная химическая смесь, вдыхаемая в виде аэрозольных частиц или газов, которая содержит никотин, альдегиды, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), нитрозамины, тяжелые металлы и пр. [29, 30]. Эти токсичные соединения *in vivo* могут снижать уровень эндогенных антиоксидантов, провоцировать перекисное окисление липидов и окислительный стресс, а также повышать концентрацию в крови провоспалительных факторов [30]. А при попадании в желудочно-кишечный тракт токсиканты сигаретного дыма посредством различных механизмов вызывают нарушения микробиоты желудочно-кишечного тракта [31].

Никотин, как основное действующее вещество табака, вдыхается в легкие и быстро всасывается в легочных альвеолах, а также проникает через кожу и желудочно-кишечный тракт. Никотин способен влиять на множество физиологических функций, например, повышать скорость метаболизма, подавлять аппетит, влиять на массу тела и активность нервной системы [32, 33]. В модели на крысах сигаретный дым значительно снижает концентрацию нескольких органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная и валериановая кислоты, а также уменьшает популяцию бифидобактерий в слепой кишке [19]. При воздействии сигаретного дыма повышается pH кишечника, что, возможно, приносит пользу некоторым бактериям и позволяет им процветать, нарушая баланс кишечной микробиоты. L. Chi et al. выявили значительное увеличение количества *Turicibacteraceae* и *Peptococceae* у самцов мышей, которые получали никотин с питьевой водой в концентрации 60 мг/л в течение 13 недель [34].

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) представляют собой большую группу химических веществ с конденсированными ароматическими кольцами, включающую бензопирен БП, коронен, антантрен и перилен и другие. Эти соединения образуются в основном в результате термического крекинга органических субстратов или неполного сжигания органического материала. Они могут попасть в организм человека при употреблении зараженной ими пищи и воды, при

вдыхании воздуха, загрязненного автомобильными выхлопами и промышленными отработанными газами [35]. И конечно же ПАУ попадают в организм при курении сигарет. Эти соединения токсичны, мутагенны, канцерогенны и ассоциированы с развитием различной патологии, такой как диарея, бронхиальная астма, опухолевые заболевания. В недавнем исследовании A. M. Nogacka et al. заключили, что кишечная микробиота может преобразовывать ксенобиотические соединения в неопасные или менее токсичные вещества за счет совместного действия различных ферментов [36].

Есть данные о том, что нафталин, фенантрен, пирен и БП могут быть преобразованы в эстрогенные метаболиты фекальной микрофлорой [37]. В исследовании на мышах показано, что избыточное потребление БП значительно влияет на разнообразие и обилие кишечной микробиоты, повышает проницаемость подвздошного сегмента толстой кишки и вызывает умеренное воспаление ее слизистой оболочки [38]. Есть и противоположная точка зрения: что воздействие БП существенно не изменяет структуру кишечной микробиоты в анализе *in vitro* [39]. Хотя мышинные модели широко используются в исследованиях кишечной микробиоты, существуют значительные различия между мышинной и человеческой микробиотой кишки. Кроме того, используемые на мышах дозы БП, очевидно, выше, чем в повседневной среде обитания, а изменение кишечной микробиоты в целом в ответ на воздействие БП не равно таковому при ограниченном микробном составе. На сегодняшний день информации о влиянии отдельных ПАУ на кишечный микробиом мало. Сочетание нескольких ПАУ может синергически влиять на состав кишечной микробиоты, и результат их воздействия может зависеть от соотношения отдельных ПАУ. Поэтому крайне необходимо систематическое изучение влияния ПАУ на состав кишечной микробиоты [40].

Сигаретный дым содержит также большое количество токсичных летучих органических соединений, таких как изопрен, акрилонитрил, 1,3-бутадиен, акрилонитрил, стирол и бензол, которые вызывают развитие различных заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы,

онкопатологии [41]. Данные о влиянии летучих органических соединений на кишечную микробиоту довольно ограничены. Авторы изучали влияние на кишечную микробиоту мышей подкожных инъекций бензола в течение 30 дней. Они обнаружили, что при воздействии бензола в дозе 150 мг/кг в содержимом слепой кишки и фекалиях мышей значительно увеличилось количество типов *Actinobacteria* и рода *Helicobacter*. Известно, что воздействие бензола подавляет компоненты и функции иммунной системы организма [42]. Но механизмы влияния бензола и других летучих органических соединений на микробиоту кишечника до сих пор не ясны.

Альдегиды, как насыщенные (ацетальдегид) и ненасыщенные (акролеин и кротоновый альдегид) соединения, чрезвычайно токсичны из-за своей высокой реакционной способности и вызывают различные расстройства и заболевания у людей и животных [7, 43]. Сигаретный дым содержит различные альдегиды, и некоторые из них попадают в виде частиц в желудочно-кишечный тракт. Концентрация акролеина и других альдегидов в слюне и конденсате выдыхаемого воздуха у заядлых курильщиков примерно в 10 раз выше, чем у здоровых людей [44]. Кроме того, в организме образуются эндогенные альдегиды в процессе метаболизма питательных веществ и биотрансформации агентов окружающей среды и лекарств [45]. Воздействие альдегидов ассоциировано с различными заболеваниями, такими как атеросклероз и артериальная гипертензия, которые сопровождаются нарушениями кишечной микробиоты [46, 47].

Акролеин – ненасыщенный альдегид, является загрязнителем окружающей среды и пищевых продуктов, эндогенным метаболитом липидов и проявляет ингибирующую активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжей и простейших [48, 49]. У мышей, при потреблении акролеина наблюдается значительное увеличение количества *Firmicutes* и снижение количества *Bacteroidetes* по сравнению с контрольной группой [50]. S. Vollenweider et al. показали, что акролеин усиливает окислительный стресс бактерий посредством реакции со свободными тиоловыми группами, что в конечном итоге приводит к гибели клеток. Кроме того, акролеин модифицирует ДНК-связывающий домен ядерного фактора-кВ (NF-кВ), регулирующий экспрессию гена антиоксидантной защиты; что впоследствии вызывает иммуносупрессию [51]. C. Lambert et al. сообщили, что акролеин значительно ингибирует связывания NF-кВ1 с промотором интерлейкина-2 [52]. Кроме того, акролеин соединяется с цистеиновыми окончаниями в активном функциональном центре протеаз, таких как тирозинфосфатаза и каспаза, ингибирует их активацию и прерывает нормальные клеточные сигнальные каскады, что в конечном итоге вызывает некроз и апоптоз клеток [53, 54].

Ацетальдегид также обладает высокой реакционной способностью и вызывает повреждение печени и опухоли желудочно-кишечного тракта. Многие кишечные бактерии могут превращать ацетальдегид в этанол и получать энергию посредством

ферментации, что приводит к чрезмерному росту соответствующих бактерий [55]. Кроме того, ацетальдегид повышает проницаемость слизистой оболочки кишечника за счет снижения экспрессии белков плотных контактов последней. При этом микроорганизмы и эндотоксины начинают проникать через барьер слизистой оболочки кишечника в кровь и вызывают эндотоксемию, что впоследствии приводит к поражению печени и других органов, воспалению кишечника и ректальному канцерогенезу [56]. Кроме того, ацетальдегид стимулирует высвобождение клетками Купфера активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и хемокинов, что приводит к формированию нейтрофильной инфильтрации [57]. Нейтрофилы, локализуясь в кишечном эпителии, высвобождают провоспалительные соединения, вызывающие повреждение тканей и транслокацию кишечной микробиоты [58]. Большинство опубликованных исследований сосредоточены на отдельных альдегидах, тогда как воздействие смесей альдегидов, которое, по-видимому, более распространено при курении, продолжает оставаться неизученным.

Основные газы табачного дыма – двуокись углерода, окись углерода (CO), сероводород (H_2S), аммиак, водород и оксиды азота, вдыхаются в легкие и поступают в кровь в результате газообмена в альвеолах, что влияет на транспорт кислорода, снижение pH крови и развитие системного воспаления и различных заболеваний [59, 60]. При выкуривании каждой сигареты в организм поступает около 20–30 мл CO, превращая около 15% гемоглобина в карбоксигемоглобин, но многие считают, что количество CO в табачном дыме слишком мало, чтобы приводить к гипоксии. Есть данные о том, что введение экзогенного CO в низких концентрациях защищает от воспалительных заболеваний кишечника [61]. J. C. Onyiah et al. считают, что воздействие CO изменяет кишечный микробиом и индуцирует рост бактерий, участвующих в усвоении железа [62].

Сероводород, как еще один важный компонент сигаретного дыма, способен вызывать как провоспалительные, так и противовоспалительные реакции у некоторых позвоночных [63]. При воздействии различных уровней H_2S (0, 5, 10 и 15 мг/м³) в течение 28 дней исследователи наблюдали у поросят увеличение количества *Firmicutes* и *Proteobacteria* и уменьшение количества *Bacteroides* [64]. Однако влияние газов сигаретного дыма на кишечный микробиом зависит от множества факторов, таких как процесс производства табака, обработка сигареты, степень ее сгорания и место выкуривания – в помещении или на улице.

В состав сигаретного дыма входит много тяжёлых металлов, таких как кадмий, мышьяк, свинец, хром, железо, ртуть, никель и ванадий, которые попадают в легкие в виде аэрозольных частиц или свободно в газообразном состоянии [65], некоторые из них попадают в желудочно-кишечный тракт, вызывая нарушения кишечной микробиоты. J. Breton et al. давали мышам питьевую воду с содержанием кадмия 100 мг/л в течение 8 недель и обнаружили значительные изменения

в относительной численности *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae* и *Erysipelotrichaceae* как в образцах слепой кишки, так и в образцах фекалий [66]. Y. Jin et al. показали, что низкие дозы кадмия снижают численность *Firmicutes* и *Proteobacteria*, но повышают численность *Bacteroidetes* в слепой кишке и фекалиях самцов мышей [67]. У взрослых самцов крыс, подвергшихся воздействию свинца (32 мг/л в питьевой воде) в течение 40 недель, было снижено соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* и повышено количество *Desulfovibrionaceae*, *Barnesiella* и *Clostridioides XIVb* [68]. Воздействие мышьяка (3 мг/л в питьевой воде) в течение 90 дней увеличивало численность *Firmicutes*, но снижало численность *Bacteroidetes* в кишечнике мышей [69]. Более ранние исследования показали, что виды тяжелых металлов оказывают специфическое влияние на транспортный, окислительный и воспалительный статус эпителия кишечника [66]. Некоторые кишечные микроорганизмы могут взаимодействовать с тяжелыми металлами посредством активной или

пассивной абсорбции [70]. Таким образом, влияние тяжелых металлов на баланс кишечной микрофлоры зависит от различных факторов, включая виды и токсичность тяжелых металлов, дозы, характер воздействия и типа абсорбции.

Комплексное влияние перечисленных веществ весьма вариабельно, оно будет зависеть от множества факторов и несомненно требует дальнейших научных изысканий.

Обнадеживающие данные представили M. C. Bentley et al., показавшие, что при переходе на системы нагревания табака уже через 5 дней концентрация 1-аминонафталина в моче ниже на 95%, бензола – на 84%, 2-аминонафталина – на 82%, 4-аминобифенила – на 81%, акрилонитрила – на 78%, 1,3-бутадиона – на 76%, бензопирена – на 70%, нитрозамина – на 69%, пирена – на 53%, оксида углерода в крови – на 52%, 4-метилнитрозамино-1-3-пиридил-1-бутанона – на 50%, о-толуидина – на 49%, акролеина – на 47% ниже по сравнению с традиционным курением сигарет [71].

Данные о влиянии табакокурения на микробиоту в контексте воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака

Курение является наиболее изученным экологическим фактором риска развития болезни Крона (БК), оказывает пагубное воздействие на слизистый барьер и повышает проницаемость кишечника [72]. Есть ряд исследований, продемонстрировавших, что кишечные микроорганизмы могут быть связующим звеном между курением и БК [23, 72–74]. J. L. Benjamin et al. обнаружили избыток *Bacteroides-Prevotellay* курящих пациентов с БК по сравнению с некурящими с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*, нацеленной на 16S рРНК бактерий [23]. В другом исследовании J. L. Opstelten et al. сообщает о снижении микробного генного и таксономического разнообразия у курящих пациентов с БК, они также продемонстрировали статистически значимое снижение специфических родов *Collinsella*, *Enterorhabdus* и *Gordonibacter* [73], которые могут продуцировать уролитины с противовоспалительными свойствами [74].

Известно, к примеру, что *Faecalibacterium* обладает иммунорегуляторной функцией, снижает экспрессию интерлейкина-12 в мононуклеарных клетках периферической крови *in vitro* и увеличивающей высвобождение интерлейкина-10. Есть данные о том, более низкая концентрация *Faecalibacterium prausnitzii* в слизистой оболочке подвздошной кишки коррелирует с большим риском рецидива после хирургической резекции у пациентов с БК [75]. Выявлено снижение количества *Faecalibacterium prausnitzii* в воспаленной ткани слизистой оболочки у курильщиков с активной БК по сравнению с некурящими. По мнению авторов риск послеоперационного рецидива БК может быть предопределен на дооперационной стадии при выявлении указанных нарушений микробиоты кишечника [76]. Однако механизмы, посредством которых курение вызывает данные изменения в микробиоте, неясны.

Курение является одним из наиболее широко изученных факторов, описанных при язвенном колите (ЯК). Понимание этиологии и патогенеза ЯК до сих пор остается нерешенным вопросом. Предполагается, что генетически предрасположенные к ЯК лица могут проявлять аномальный иммунный ответ слизистой оболочки против микробиоты кишечника [75], что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, ответственных за аномальную воспалительную реакцию в пищеварительном тракте [77]. Противоречивые результаты обратной связи между курением и естественным течением ЯК уже давно вызывают большой интерес. Некоторые исследования показали, что у курильщиков с ЯК заболевание протекает легче, для них характерно меньшее количество госпитализаций и меньшая потребность в терапии кортикостероидами и иммунодепрессантами по сравнению с некурящими [78]. Другие авторы не подтверждают протективную роль курения [79, 80].

L. F. Li et al. [81] предположили, что курение может изменять состав кишечной микробиоты, модулировать выработку слизи и ингибировать восстановление желудочно-кишечного тракта. Известно, что основные компоненты, образующиеся при курении сигарет, обладают воспалительно-регуляторными свойствами, например, гемоксигеназа-1 и СО играют роль в модуляции экспрессии цитокинов и бактерицидной активности макрофагов, регулируя кишечный гомеостаз и ответы иммунной системы слизистой оболочки кишечника на энтеральную микробиоту [82, 83]. До сих пор нет данных, изучающих влияние курения на микробиоту кишечника у пациентов с ЯК. Кроме того, курильщики могут иметь особенности пищевого поведения, предрасполагающие к нарушениям микробиоты кишечника [84].

Хроническое воспаление также является общепризнанным фактором, связанным с возникнове-

нием колоректального рака (КРР) и его прогрессированием, сопровождается разрушения слизистой оболочки и избытком в ней активных форм кислорода [85, 86]. Курение связано с повышенным риском развития КРР с длительным латентным периодом. По сравнению с теми, кто никогда не курил, бывшие курильщики оставались в группе более высокого риска в течение примерно 25 лет после прекращения курения.

В настоящее время многие ученые считают, что в патогенез КРР могут быть вовлечены кишечные микроорганизмы, которые запускают механизмы повреждения иммунного ответа слизистой оболочки кишечника, что в свою очередь приводит к неадекватному иммунному ответу и формированию воспаления в слизистой кишечника [87–94]. Корреляция между микробиотой кишечника и возникновением рака может быть датирована еще прошлым веком, когда появились данные о потенциальной роли бактерий *Streptococcus bovis* в провоцировании развития КРР [88]. В последние годы у пациентов с КРР был подробно изучен состав кишечной микробиоты. Обилие нескольких микробов, таких как *Streptococcus gallolyticus* [89], *Fusobacterium*, [90], *B. Fragilis* [91], *Escherichia-Shigella*, *Peptostreptococcus* [92], было повышено у пациентов с КРР по сравнению с контрольными группами, в то время как роды такие как *Bacteroides*, *Roseburia* и *Pseudomonas* [92], были у них значительно истощены. Более того, G. Nakatsu et al. идентифицировали набор дискриминационных сигнатур виroma (например, *Orthobunyavirus*,

Tunaliikevirus, *Phikzlikevirus*, *Betabaculovirus*, *Sp6likevirus*, *Sfi21dtunaliikevirus*, *Punaliikevirus*, *Lambdaliikevirus*, *C2likevirus* и *Mulikevirus*), содержание которых значительно повышено у больных КРР [93]. О. О. Coker et al. сообщили о более высоком уровне *Malasseziomycetes* и истощении *Saccharomycetes* и *Pneumocystidomycetes* у пациентов с КРР [94].

Исследования *in vivo* и *in vitro* доказали, что сигаретный дым не только снижает количество бифидобактерий в фекалиях, но и снижает выработку ими короткоцепочечных жирных кислот [95], иммунорегуляторных молекул, модулирующих иммунный и воспалительный ответ в организме. Было показано, что снижение их концентрации, особенно бутирата, ассоциированы с возможностью развития КРР на ранней стадии [96]. Тот факт, как упоминалось выше, что сигаретный дым снижает количество *Bifidobacterium*, бактерий, продуцирующих бутират, с противовоспалительной и противоопухолевой ролью, в значительной степени соответствует результатам исследований, демонстрирующих истощение продуцирующих бутират бактерий у больных раком.

Более того, микробные изменения, связанные с курением, могут привести к изменению состава эпителиального муцина слизистого слоя и усилению воспалительной реакции [97], что играет ключевую роль в возникновении КРР. Таким образом, изменения микробиоты кишечника могут быть важным фактором, способствующим возникновению и развитию КРР в контексте курения.

Заключение

Микробиота человека продолжает оставаться непознанной вселенной, ведь из бесчисленного множества микроорганизмов изучаются в основном те, которые ассоциированы с развитием отдельных заболеваний. Очевидно, что

человечеству предстоит разгадать еще много загадок о тончайших механизмах влияния различных субстратов на микробное разнообразие, а, следовательно, и на функционирование всего организма.

Литература | References

1. Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin SV. Probiotics and their place in the modern world. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):24–35. (in Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–3–24–35.
Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Наджафова К. Н., Полюшкин С. В. Пробиотики и их место в современном мире. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):24–35. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–3–24–35.
2. Baryshnikova N.V., Fominykh Yu.A., Balukova E.V., Uspensky Yu.P. Intestinal dysbiosis – helicobacter pylori infection – irritable bowel syndrome – metabolic syndrome: what unites them? *Practical medicine*. 2012;3(58):11–16. (in Russ.)
Барышникова Н. В., Фоминых Ю. А., Балукова Е. В., Успенский Ю. П. Дисбиоз кишечника – инфекция *helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? *Практическая медицина*. 2012;3(58):11–16.
3. Fominykh Yu. A. Intestinal microbiota disorders in adults with celiac disease. *University therapeutic journal*. 2021;3(4):28–39. (in Russ.)
Фоминых Ю. А. Нарушение микробиоты кишечника у больных целиакией взрослых. *University therapeutic journal*. 2021;3(4):28–39.
4. Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N. Practical recommendations for therapists to diagnos and treat microbiota disorders in diseases of the digestive system. *University therapeutic journal*. 2021; 3(4):155–165. (in Russ.)
Фоминых Ю. А., Наджафова К. Н. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению нарушений микробиоты при заболеваниях пищеварительной системы. *University therapeutic journal*. 2021; 3(4):155–165.
5. Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Rodionov G.G., et al. Features of bile acid metabolism in patients with cholelithiasis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;198(2): 54–63. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–54–63.

- Фоминих Ю. А., Наджафова К. Н., Родионов Г. Г. и соавт. Особенности метаболизма желчных кислот у пациентов с желчнокаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2):54–63. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–54–63.
6. Hufeldt M.R., Nielsen D.S., Vogensen F.K., et al. Variation in the gut microbiota of laboratory mice is related to both genetic and environmental factors. *Comp. Med.* 2010;60: 336–347.
7. Cho Y., Lim J.H., Song M.K., et al. Toxicogenomic analysis of the pulmonary toxic effects of hexanal in F344 rat. *Environ. Toxicol.* 2017;32, 382–396. doi: 10.1002/tox.22242.
8. Rom O., Avezov K., Aizenbud D., Reznick A.Z. Cigarette smoking and inflammation revisited. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2013;187: 5–10. doi: 0.1016/j.resp.2013.01.013.
9. Brusselle G.G., Joos G.F., Bracke K.R. Chronic obstructive pulmonary disease 1 new insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2011;378: 1015–1026. doi: 10.1016/S0140–6736(11)60988–4.
10. Csordas A., Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013;10:219–230. doi: 10.1038/nrcardio.2013.8.
11. Huang C., Shi G. Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases. *J Transl Med.* 2019;15:17(1):225. doi: 10.1186/s12967–019–1971–7.
12. Larsson L., Szponar B., Ridha B., et al. Identification of bacterial and fungal components in tobacco and tobacco smoke. *TobInducDis.* 2008;4:4. doi: 10.1186/1617–9625–4–4.
13. Pauly J.L., Waight J.D., Paszkiewicz G.M. Tobacco flakes on cigarette filters grow bacteria: a potential health risk to the smoker? *Tob Control.* 2008;17(1):49–52. doi: 10.1136/tc.2007.022772.
14. Sapkota A.R., Berger S., Vogel T.M. Human pathogens abundant in the bacterial metagenome of cigarettes. *Environ Health Perspect.* 2010;118:351–6. doi: 10.1289/ehp.0901201.
15. Shanahan E.R., Shah A., Koloski N., et al. Influence of cigarette smoking on the human duodenal mucosa-associated microbiota. *Microbiome.* 2018;6:150. doi: 10.1186/s40168–018–0531–3.
16. Boral M.C. Studies on the erythropoietic effect of plasma from anemic toads both with and without testis. *Endokrinologia.* 1979;73:243–246.
17. Murthy S.N., Dinoso V.P. Jr, Clearfield H.R., Chey W.Y. Serial pH changes in the duodenal bulb during smoking. *Gastroenterology.* 1978;75:1–4.
18. Ainsworth M.A., Hogan D.L., Koss M.A., Isenberg J.I. Cigarette smoking inhibits acid-stimulated duodenal mucosal bicarbonate secretion. *Ann Intern Med.* 1993;119:882–886. doi: 10.7326/0003–4819–119–9–199311010–00003.
19. Tomoda K., Kubo K., Asahara T., et al. Cigarette smoke decreases organic acids levels and population of Bifidobacterium in the caecum of rats. *J. Toxicol. Sci.* 2011;36:261–266. doi: 10.2131/jts.36.261.
20. Battey J.N. D., Szostak J., Phillips B., et al. Impact of 6-month exposure to aerosols from potential modified risk tobacco products relative to cigarette smoke on the rodent gastrointestinal tract. *Front. Microbiol.* 2021;12:587745. doi: 10.3389/fmicb.2021.587745.
21. Rogers M.A., Greene M.T., Saint S., et al. Higher rates of *Clostridium difficile* infection among smokers. *PLoS ONE.* 2012;7: e42091. doi: 10.1371/journal.pone.0042091.
22. Lee S.H., Yun Y., Kim S.J., et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J. Clin. Med.* 2018; 7:282. doi: 10.3390/jcm7090282.
23. Benjamin J.L., Hedin C.R., Koutsoumpas A., et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *InflammBowelDis.* 2012;18:1092–1100. doi: 10.1002/ibd.21864.
24. Biedermann L., Zeitz J., Mwinyi J., et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS ONE.* 2013;8: e59260. doi: 10.1371/journal.pone.0059260.
25. Heaver S.L., Johnson E.L., Ley R.E. Sphingolipids in host-microbial interactions. *Curr Opin Microbiol.* 2018;43:92–9. doi: 10.1016/j.mib.2017.12.011.
26. Olsen I., Jantzen E. Sphingolipids in bacteria and fungi. *Anaerobe.* 2001;7:103–12. doi: 10.1006/anae.2001.0376.
27. Johnson E.L., Heaver S.L., Waters J.L., et al. Sphingolipids produced by gut bacteria enter host metabolic pathways impacting ceramide levels. *Nat Commun.* 2020;11:2471. doi: 10.1038/s41467–020–16274-w.
28. Brown E.M., Ke X., Hitchcock D., et al. Bacteroides-derived sphingolipids are critical for maintaining intestinal homeostasis and symbiosis. *CellHostMicrobe.* 2019; 25:668–80. doi: 10.1016/j.chom.2019.04.002.
29. Centers for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/> (accessed 10.04.2023)
30. Roy J., Palapati P., Bettaieb A., Averill-Bates D.A. Acrolein induces apoptosis through the death receptor pathway in A549 lung cells: role of p53. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2010; 88, 353–368. doi: 10.1139/y09–134.
31. Bueno S., Alvarez M., Berkowitz L., et al. Mucosal exposure to cigarette components induces intestinal inflammation and alters antimicrobial response in mice. *Front. Immunol.* 2019;10:2289. doi: 10.3389/fimmu.2019.02289.
32. Chi L., Bian X., Gao B., et al. The effects of an environmentally relevant level of arsenic on the gut microbiome and its functional metagenome. *Toxicol. Sci.* 2017; 160, 193–204. doi: 10.1093/toxsci/kfx174.
33. Hu L., Jin L., Xia D., et al. Nitrate ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis by regulating the homeostasis of the intestinal microbiota. *Free. Radical. Bio. Med.* 2020; 152, 609–621. doi: 10.1016/j.free-rad-biomed.2019.12.002.
34. Chi L., Mahub R.M., Gao B., et al. Nicotine alters the gut microbiome and metabolites of gut-brain interactions in a sex-specific manner. *Chem. Res. Toxicol.* 2017; 30(12): 2110–2119. doi: 10.1021/acs.chemrestox.7b00162.
35. Diggs D.L., Huderson A.C., Harris K.L., et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons and digestive tract cancers: a perspective. *J. Environ. Sci. Health C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 2011; 29, 324–357. doi: 10.1080/10590501.2011.629974.
36. Nogacka A.M., Gomez-Martin M., Suarez, A., et al. Xenobiotics formed during food processing: their relation with the intestinal microbiota and colorectal cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:2051. doi: 10.3390/ijms20082051.

37. Van de Wiele, T., Vanhaecke, L., Boeckaert, C., et al. Human colon microbiota transform polycyclic aromatic hydrocarbons to estrogenic metabolites. *Environ. Health Persp.* 2005;113:6–10. doi: 10.1289/ehp.725.
38. Ribiere C., Peyret P., Parisot N., et al. Oral exposure to environmental pollutant benzo [a] pyrene impacts the intestinal epithelium and induces gut microbial shifts in murine model. *Sci. Rep.* 2016; 6:31027. doi: 10.1038/srep31027.
39. Defois C., Ratel J., Denis S., et al. Environmental pollutant benzo[a]pyrene impacts the volatile metabolome and transcriptome of the human gut microbiota. *Front. Microbiol.* 2017; 8:1562. doi: 10.3389/fmicb.2017.01562.
40. Gui X., Yang Z., Li M. D. Effect of Cigarette Smoke on Gut Microbiota: State of Knowledge. *Front. Physiol.* 2021; 12:673341. doi: 10.3389/fphys.2021.673341.
41. Pazo D. Y., Moliere F., Sampson M. M., et al. Mainstream smoke levels of volatile organic compounds in 50 U. S. Domestic cigarette brands smoked with the iso and canadian intense protocols. *NicotineTob. Res.* 2016; 18, 1886–1894. doi: 10.1093/ntr/ ntw118.
42. Bahadar H., Mostafalou S., Abdollahi M. Current understandings and perspectives on non-cancer health effects of benzene: a global concern. *Toxicol. Appl. Pharm.* 2014; 276, 83–94. doi: 10.1016/j.taap.2014.02.012.
43. Fuchs P., Loeseken C., Schubert J. K., Miekisch W. Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer. *Int. J. Cancer.* 2010; 126: 2663–2670. doi: 10.1002/ijc.24970.
44. Colombo G., Aldini G., Orioli M., et al. Water-soluble α , β -unsaturated aldehydes of cigarette smoke induce carbonylation of human serum albumin. *Antioxid. Redox. Sign.* 2009;12:349–364. doi: 10.1089/ars.2009.2806.
45. Voulgaridou G. P., Anastopoulos I., Franco R., et al. DNA damage induced by endogenous aldehydes: current state of knowledge. *Mutat. Res.* 2011;711:13–27. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.006.
46. Yoshida M., Mizoi M., Saiki R., et al. Relationship between metabolic disorders and relative risk values of brain infarction estimated by protein-conjugated acrolein, IL-6 and CRP together with age. *Clin. Chim. Acta.* 2011;412:339–342. doi: 10.1016/j.cca.2010.11.003.
47. Brandsma E., Kloosterhuis N., Dekker D., et al. Gut microbiota dysbiosis augments atherosclerosis in ldlr-/- mice. *Atherosclerosis.* 2017;263: e97. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.316.
48. Chen W. Y., Wang M., Zhang J., et al. Acrolein disrupts tight junction proteins and causes endoplasmic reticulum stress-mediated epithelial cell death leading to intestinal barrier dysfunction and permeability. *Am. J. Pathol.* 2017;187:2686–2697. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.015.
49. Engels C., Schwab C., Zhang J., et al. Acrolein contributes strongly to antimicrobial and heterocyclic amine transformation activities of reuterin. *Sci. Rep.* 2016; 6:36246. doi: 10.1038/srep36246.
50. Rom O., Korach-Rechtman H., Hayek T., et al. Acrolein increases macrophage atherogenicity in association with gut microbiota remodeling in atherosclerotic mice: protective role for the polyphenol-rich pomegranate juice. *Arch. Toxicol.* 2017; 91: 1709–1725. doi: 10.1007/s00204-016-1859-8.
51. Vollenweider S., Evers S., Zurbriggen K., Lacroix C. Unraveling the hydroxypropionaldehyde (HPA) system: an active antimicrobial agent against human pathogens. *J. Agr. Food Chem.* 2010; 58: 10315–10322. doi: 10.1021/jf1010897.
52. Lambert C., McCue J., Portas M., et al. Acrolein in cigarette smoke inhibits T-cell responses. *J. Allergy. Clin. Immun.* 2005; 116, 916–922. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.046.
53. Stevens J. F., Maier C. S. Acrolein: sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2008;52:7–25. doi: 10.1002/mnfr.200700412.
54. Takeuchi K., Kato M., Suzuki H., et al. Acrolein induces activation of the epidermal growth factor receptor of human keratinocytes for cell death. *J. Cell. Biochem.* 2001;81:679–688. doi: 10.1002/jcb.1105.
55. Salaspuro M. Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2003;40:183–208. doi: 10.1080/713609333.
56. Elamin E. E., Masclee A. A., Dekker J., Jonkers, D. M. Ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial barrier. *Nutr. Rev.* 2013;71:483–499. doi: 10.1111/nure.12027.
57. Ceni E., Mello T., Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World. J. Gastroenterol.* 2014;20:17756–17772. doi: 0.3748/wjg.v20.i47.17756.
58. Starling S. Interfering with intestinal inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17:594–594. doi: 10.1038/nri.2017.113.
59. Ortiz A., Grando, S. A. Smoking and the skin. *Int. J. Dermatol.* 2012;51:250–262. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05205.x.
60. Guais A., Brand G., Jacquot L., et al. Toxicity of carbon dioxide: a review. *Chem. Res. Toxicol.* 2011;24: 2061–2070. doi: 10.1021/tx200220r.
61. Takagi T., Uchiyama K., Naito Y. The therapeutic potential of carbon monoxide for inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2015;91:13–18. doi: 10.1159/000368765.
62. Onyiah J. C., Sheikh S. Z., Maharshak N., et al. Carbon monoxide and heme oxygenase-1 prevent intestinal inflammation in mice by promoting bacterial clearance. *Gastroenterology.* 2013;144:789–798. doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.025.
63. Olson K. R. The therapeutic potential of hydrogen sulfide: separating hype from hope. *Am. J. PhysiolRegul. Integr. Comp. Physiol.* 2011;301: R297–R312. doi: 10.1152/ajp-regu.00045.2011.
64. Cui J., Wu F., Yang X., et al. Effect of exposure to gaseous hydrogen sulphide on cecal microbial diversity of weaning pigs. *Vet. Med. Sci.* 2020;00:1–9. doi: 10.1002/vms3.309.
65. Chiba M., Masironi R. Toxic and trace elements in tobacco and tobacco smoke. *BullWorldHealthOrgan.* 1992;70: 269–275.
66. Breton J., Le Clere K., Daniel C., et al. Chronic ingestion of cadmium and lead alters the bioavailability of essential and heavy metals, gene expression pathways and genotoxicity in mouse intestine. *Arch. Toxicol.* 2013;87:1787–1795. doi: 10.1007/s00204-013-1032-6.
67. Jin Y., Wu S., Zeng Z., Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environ. Pollut.* 2017; 222:1–9. doi: 10.1016/j.envpol.2016.11.045.
68. Wu J., Wen X. W., Faulk C., et al. Perinatal lead exposure alters gut microbiota composition and results in sex-specific bodyweight increases in adult mice. *Toxicol. Sci.* 2016; 151:324–333. doi: 10.1093/toxsci/et al. kfw046.
69. Guo X., Liu S., Wang Z., et al. Metagenomic profiles and antibiotic resistance genes in gut microbiota of mice exposed to arsenic and iron. *Chemosphere.* 2014;112:1–8. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.03.068.
70. Kinoshita H., Sohma Y., Ohtake F., et al. Biosorption of heavy metals by lactic acid bacteria and identification of

- mercury binding protein. *Res. Microbiol.* 2013;164:701–709. doi: 10.1016/j.resmic.2013.04.004.
71. Bentley M. C., Almstetter M., Arndt D., et al. Comprehensive chemical characterization of the aerosol generated by a heated tobacco product by untargeted screening. *Anal Bioanal Chem.* 2020;412(11):2675–2685. doi: 10.1007/s00216-020-02502-1.
 72. Parkes G. C., Whelan K., Lindsay J. O. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the etiology of its effect. *J CrohnsColitis.* 2014;8:717–725. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.002.
 73. Opstelten J. L., Plassais J., van Mil SW, et al. Gut microbial diversity is reduced in smokers with Crohn's disease. *InflammBowelDis.* 2016;22:2070–2077. doi: 10.1097/MIB.0000000000000875.
 74. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *ProcNatlAcadSci USA.* 2008;105:16731–16736. doi: 10.1073/pnas.0804812105.
 75. de Souza H. S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *NatRevGastroenterolHepatol.* 2016;13:13–27. doi: 10.1038/nrgastro.2015.186.
 76. Tozer P. J., Rayment N., Hart A. L., et al. Phillips What role do bacteria play in persisting fistula formation in idiopathic and Crohn's anal fistula. RK. *ColorectalDis.* 2015;17(3):235–41. doi: 10.1111/codi.12810.
 77. Rogler G., Vavricka S. Exposome in IBD: recent insights in environmental factors that influence the onset and course of IBD. *InflammBowelDis.* 2015;21:400–408. doi: 10.1097/MIB.0000000000000229.
 78. Zhai H., Huang W., Liu A., et al. Current smoking improves ulcerative colitis patients' disease behaviour in the northwest of China. *PrzGastroenterol.* 2017;12:286–290. doi: 10.1007/s11377-017-0174-0.
 79. Wang Y. F., Ou-Yang Q., Xia B., et al. Multicenter case-control study of the risk factors for ulcerative colitis in China. *World J Gastroenterol.* 2013;19:1827–1833. doi: 10.3748/wjg.v19.i11.1827.
 80. Ng S. C., Tang W., Leong R. W., et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut.* 2015;64:1063–1071. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307410.
 81. Li L. F., Chan R. L., Lu L., et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms (review). *Int J Mol Med.* 2014;34:372–380. doi: 10.3892/ijmm.2014.1786.
 82. Altarescu G., Rachmilewitz D., Zevin S. Relationship between CYP2A6 genetic polymorphism, as a marker of nicotine metabolism, and ulcerative colitis. *Isr Med Assoc J.* 2011;13:87–90.
 83. Onyiah J. C., Sheikh S. Z., Maharshak N., et al. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide regulate intestinal homeostasis and mucosal immune responses to the enteric microbiota. *GutMicrobes.* 2014;5:220–224. doi: 10.4161/gmic.27290.
 84. Dallongeville J., Marecaux N., Fruchart J. C., Amouyel P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis. *J Nutr.* 1998;128:1450–1457. doi: 10.1093/jn/128.9.1450.
 85. Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2014;345:235–241. doi: 10.1016/j.canlet.2013.07.032.
 86. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
 87. Saus E., Iraola-Guzman S., Willis J. R., et al. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Mol Aspects Med.* 2019;69:93–106. doi: 10.1016/j.mam.2019.05.001.
 88. Hoppes W. L., Lerner P. I. Nonenterococcal group-D streptococcal endocarditis caused by Streptococcus bovis. *Ann Intern Med.* 1974;81:588–593. doi: 10.7326/0003-4819-81-5-588.
 89. Wang T., Cai G., Qiu Y., et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J.* 2012;6:320–329. doi: 10.1038/ismej.2011.109.
 90. Feng Q., Liang S., Jia H., et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *NatCommun.* 2015;6:6528. doi: 10.1038/ncomms7528.
 91. Yu J., Feng Q., Wong S. H., et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut.* 2017;66:70–78. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309800.
 92. Gao Z., Guo B., Gao R., et al. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *FrontMicrobiol.* 2015;6:20. doi: 10.3389/fmicb.2015.00020.
 93. Nakatsu G., Zhou H., Wu W. K. K., et al. Alterations in enteric virome are associated with colorectal cancer and survival outcomes. *Gastroenterology.* 2018;155:529–541. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.018.
 94. Coker O. O., Nakatsu G., Dai R. Z., et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut.* 2019;68:654–662. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317178.
 95. Hu J., Wei T., Sun S., et al. Effects of cigarette smoke condensate on the production and characterization of exopolysaccharides by Bifidobacterium. *AnAcadBrasCienc.* 2015;87:997–1005. doi: 10.1590/0001-3765201520140518.
 96. Kurata N., Tokashiki N., Fukushima K., et al. Short chain fatty acid butyrate uptake reduces expressions of prostanoide EP4 receptors and their mediation of cyclooxygenase-2 induction in HCA-7 human colon cancer cells. *Eur J Pharmacol.* 2019;853:308–315. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.04.014.
 97. Allais L., Kerckhof F. M., Verschuere S., et al. Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut. *EnvironMicrobiol.* 2016;18:1352–1363. doi: 10.1111/1462-2920.12934.