

УДК 612.335: 615.33

МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА (ЧАСТЬ II)

Цибулевский А.Ю., Соколов А.В.

*Российский государственный медицинский университет**ПНИЛ "Возрастная морфология", Москва*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

С экологических позиций излагается представление о человеке как метасистеме, состоящей из макроскопического (тело) и микроскопического (микробиота) компонентов. Последний определяется как биоценоз микроорганизмов — бактерий, простейших, микроскопических грибов и вирусов, встречающийся у здоровых людей. Приводятся некоторые количественные характеристики микробиоты человека: общее число микроорганизмов, суммарная биомасса, процентное содержание облигатной, факультативной и транзитной составляющих, время, за которое происходит смена генерации микроорганизмов. Рассматриваются главные системообразующие факторы, обеспечивающие целостность микробиоты: структурный, метаболический, генетический и информационный. Анализируются взаимоотношения микробиоты и макроорганизма в нормальных физиологических условиях и при патологии. Обсуждаются механизмы развития дисбиозов и патогенетически обоснованные подходы к их коррекции.

Существенно, что определенные метаболиты микробов могут использоваться организмом человека в качестве биологически активных веществ (образуют единый пул с собственными физиологически активными агентами макроорганизма). В этой связи особого внимания заслуживает гамма-аминомасляная кислота — один из основных антистрессорных медиаторов. Клинические исследования показали, что у больных с заболеваниями кишечника, сопровождающимися развитием дисбиоза, уменьшение уровня данного вещества в крови отчетливо коррелирует со склонностью к повышенной возбудимости и тревожности и снижением порога болевой чувствительности. Проявляя выраженный антагонизм по отношению к патогенным и потенциально патогенным микробам, симбионтные микроорганизмы препятствуют их размножению на поверхности (и в объеме) биопленки и проникновению через эпителиальный пласт во внутреннюю среду макроорганизма (тканевую жидкость, лимфу, кровь). Таким образом, благодаря этой функции симбионтной микробиоты обеспечивается колонизационная резистентность органов. Важной представля-

ется способность кишечной микробиоты нейтрализовать некоторые химические канцерогены и выделять вещества, оказывающие угнетающее действие на развитие злокачественно перерожденных (опухолевых) клеток в составе кишечного эпителия. Показано, что микроорганизмы — элементы микробиоты — играют важную роль в поддержании адекватного уровня активности (тонуса) иммунной системы макроорганизма. Считается, что это достигается во многом благодаря наличию в плазматической мембране клеток покровных эпителиев образующих рецепторов, специфически связывающихся с ограниченным набором эволюционно консервативных молекулярных структур, которые наиболее часто встречаются в составе клеточной стенки различных микроорганизмов. В результате этого взаимодействия происходит активация эпителиоцитов и усиленное образование ими цитокинов (особых сигнальных молекул), посредством которых запускается целый каскад защитных, в том числе, иммунных механизмов. В этом плане главная роль отводится факультативной (проходящей) микробиоте, а не облигатной, на которую иммунная система макро-

организма не реагирует. Кроме того, следует иметь в виду, что многие продукты метаболизма микробов и вещества, образующиеся при их распаде, являются индукторами медиаторов иммунитета (эйкозаноиды, интерлейкины, фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов и др.) [7,14,15,17,20].

В процессе длительной коэволюции макроорганизма и микроорганизмов у первого сформировались специальные механизмы для поддержания количественных и качественных характеристик микробиоты на уровне, оптимальном для их взаимодействия. Условно их подразделяют на физические, химические и биологические. К физическим относят десквамацию клеток эпителиев (или роговых чешуек), выведение слизи с находящимися в ней микробами благодаря мерцанию ресничек эпителиоцитов, перистальтике полых мышечных органов, движению ворсинок слизистой оболочки и т.д. Химические факторы включают в себя минеральные компоненты секретов, регулирующие pH (соляная кислота, бикарбонат-ионы и др.), пищеварительные ферменты, желчные кислоты. Биологические факторы представлены бактерицидными агентами, входящими в состав различных секретов (лизоцим, секреторные иммуноглобулины и др.) и иммунокомпетентными клетками (в первую очередь, Т-лимфоцитами) — элементами местного иммунного аппарата слизистых оболочек и кожи. Эти клетки играют ведущую роль в уничтожении эпителиоцитов, инфицированных патогенными микробами и привлечении в очаг воспаления других лимфоцитов. Кроме того, Т-лимфоциты благодаря наличию особых рецепторов способны мигрировать из одного биотопа организма хозяина (где первично возник иммунный ответ) в другие органы и, передавая информацию о патогенном агенте, осуществлять защиту на системном уровне. Весомый вклад в регуляцию видового состава микробиоты вносят также нейтрофильные гранулоциты. Так, в частности, эти лейкоциты способны проходить через кишечный эпителий и непосредственно взаимодействовать с микроорганизмами (в первую очередь, па-

тогенными), уничтожать их или ограничивать размножение [3,7,15,22].

Если отклонения количественных и качественных характеристик микробиоты выходят за пределы, в которых они могут быть компенсированы за счет собственных физиологических механизмов макроорганизма, развивается патологическое состояние, называемое дисбиозом. Факторами, приводящими к его возникновению, чаще всего выступают длительный дистресс, неадекватная антибиотикотерапия и гормонотерапия, радиоактивное облучение, резкая смена климатических условий и др. Важно подчеркнуть, что дисбиоз не является самостоятельным заболеванием, а возникает, как правило, в форме осложнения основной болезни и проявляется в виде определенных симптомов, дополняющих клиническую картину ведущего заболевания. Например, в случае гипотрофий у детей (вследствие перенесенного тяжелого заболевания, хронического дефицита питания, отставания общего физического развития) на возникновение дисбиоза указывают появление локальных воспалительных процессов той или иной степени распространенности (стоматит, заеды, гиперемия слизистых оболочек, энтерит и др), неполное усвоение питательных веществ, снижение веса, диарея. Бактериологический анализ фекалий, как правило, показывает значительное снижение (часто вплоть до полного исчезновения) содержания симбионтных микроорганизмов (бифидобактерий, лактобацилл и др.) и повышение уровня условно-патогенных микробов (патогенных видов энтеробактерий и кишечной палочки, псевдомонад, микроскопических грибов и др.). Параллельно с этим происходит «загрязнение» тонкой кишки толстокишечными микробами, обладающими патогенными свойствами, с последующим их распространением (в тяжелых случаях) за пределы кишечника и заселением внутренних органов. Такая перестройка микробного профиля кишечной микробиоты сопровождается глубокими нарушениями ее главных функций — антагонистической активности в отношении патогенных микроорганизмов, пищеварительной функции (гидролиз полисахаридов), биосинтетической функции

(продукция витаминов, незаменимых аминокислот и др.). Кроме того, в этих условиях в результате усиленного размножения и гибели определенных видов микроорганизмов могут образовываться токсические продукты, оказывающие неблагоприятное действие на те или иные стороны жизнедеятельности макроорганизма (в частности, бактериальные липополисахариды стимулируют перекисное окисление липидов биологических мембран). Эти изменения вызывают целый ряд вторичных биохимических, физиологических и иммунных нарушений, в итоге приводящих к существенному снижению общей резистентности организма. Необходимо специально выделить **главные факторы, провоцирующие развитие дисбиоза:** длительное пребывание в экстремальных условиях (подводные плавания, космические полеты, антарктические экспедиции, нахождение в зонах с повышенным радиационным излучением), нерациональная антибиотикотерапия; аллергия организма [5, 6, 10, 11, 18].

Как показали исследования последних лет, нарушение взаимоотношений макроорганизма и микробиоты может развиваться по иному сценарию по сравнению с вышесказанным. Дело в том, что в ответ на стрессогенные по отношению к симбионтным микроорганизмам воздействия (прием антибиотиков, противовоспалительных препаратов и др.) в них начинают активно синтезироваться стресс-белки (ранее называемые белками теплового шока). Встраиваясь в клеточную оболочку микробов, эти белки **меняют антигенную структуру (фенотип)** последних. Обладая высокой иммуногенностью, стресс-белки эффективно взаимодействуют с образраспознающими рецепторами покровного эпителия. Напомним, что эти рецепторные структуры эпителиальных клеток обеспечивают толерантность (терпимость, отсутствие реакции) макроорганизма по отношению к собственной микробиоте. Активация образраспознающих рецепторов стресс-белками запускает каскад реакций местного, а затем общего (адаптивного) иммунитета. Эпителиоциты начинают вырабатывать антимикробные вещества (которые поддерживают синтез

стресс-белков микроорганизмами) и гуморальные факторы, привлекающие в данную область лейкоциты, макрофаги и другие участники иммунных реакций. Иницируется образование специфических Т-лимфоцитов и синтез соответствующих антител. Однако парадокс заключается в том, что мишенью для «атаки» оказываются не патогенные микробы, а активированные симбионтные микроорганизмы с искаженной антигенной структурой, **не представляющие для организма скольнибудь серьезной опасности.** Такая мобилизация сил естественного и адаптивного иммунитета не проходит бесследно как для органа, где разворачиваются эти события, так и для организма в целом. В органе формируется очаг воспаления, для которого характерен высокий уровень продукции провоспалительных биологически активных факторов. С этим обстоятельством связывают деструктивный характер (разрушение тканей) и хроническое течение данного воспалительного процесса. Установлено, что по такому механизму развиваются хронический пародонтит (воспаление тканей зубо-десневой борозды) и некоторые воспалительные заболевания мочеполовой системы (хламидиоз). Необходимо специально подчеркнуть, что возникновение этих аутоинфекций может сопровождаться развитием или обострением других, в том числе неинфекционных, заболеваний (ревматоидный артрит, бронхиальная астма, атеросклероз, сахарный диабет, аллергия и др.) [7, 8].

В результате многолетних исследований микробиоты организма человека в нормальных и патологических условиях были разработаны научно обоснованные **подходы к коррекции дисбиозов,** основные из которых сводятся к следующим. Поскольку, как указывалось выше, дисбиоз, как правило, не является самостоятельным заболеванием, а развивается как осложнение той или иной болезни, в первую очередь **необходимо обеспечить адекватное лечение последней.** Также **необходимо отменить антибактериальные средства, применение которых могло быть причиной дисбиоза.** Весьма желательным является назначение препаратов, содержащих бактериофаги, обладающие узко избиратель-

ной способностью поражать патогенные бактерии или синтетических препаратов, избирательно подавляющих развитие агрессивных видов микробиоты — стафилококков, дрожжевых грибов, протей. Важным элементом лечения дисбиозов является применение пребиотиков — веществ, являющихся пищевыми субстратами собственной микробиоты кишечника и стимулирующих их размножение (в частности, полисахариды, негидролизруемые ферментами макроорганизма). Кроме того, рекомендуется использование пробиотиков — выращенных в лабораторных условиях культур живых микроорганизмов, обладающих антагонистической активностью по отношению к патогенным и потенциально патогенным микроорганизмам и стимулирующих иммунитет. Также ценным подспорьем в коррекции дисбиозов считаются препараты, содержащие продукты жизнедеятельности нормальной микробиоты и оказывающие угнетающее действие на патогенных микробов. Предполагают, что эти вещества также положительно влияют на трофику и функции эпителиоцитов кишечника. При необходимости в комплекс лечебных мероприятий включают сорбенты, эффективно связывающие токсические продукты. С целью стимуляции местного и системного иммунитета назначают комплексные иммунные препараты. При развитии аллергии не исключается применение противоаллергических лекарств. В лечении дисбиозов особое место занимает функциональное питание, включающее большое количество пищевых волокон (отруби, овощи, фрукты), витамины, продукты, обогащенные живыми культурами микроорганизмов (кисломолочные смеси), продукты, стимулирующие размножение собственных бифидобактерий в кишечнике (картофельный, рисовый отвары, морковь, тыква, соя). При этом для улучшения усвоения пищевых компонентов рекомендуется прием ферментных препаратов [5,6,10,17].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Волошин С.А., Капрельянц А.С. //Биохимия, 2004, 11, С.1555.

2. Гинцбург А.Л., Ильина Т.С., Романова Ю.М. // Журн. микробиол., 2003, 5, С.86.

3. Доморадский И.В., Бабин В.Н., Хахоев Т.Х.// Российский химический журнал, 2002, 3, С.33.

4. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л.//Генетика, 2004, 11, С.1445.

5. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника. М, Медицина, 1989, 206 с.

6. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. М. Медицина, 1991, 240 с.

7. Лебедев К.А., Понякина И.Д.//Известия Российской Академии наук (сер. биол.), 2006, 5, С.517.

8. Лебедев К.А., Понякина И.Д. // Природа, 2007, 7, С.20.

9. Льюис К. // Биохимия, 2005, 2, С.327.

10. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д.//Российский медицинский журнал, 1999, 3, С.40.

11. Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Зверев В.В. и др. //Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол., 2007, 3, С.57.

12. Олескин А.В., Ботвинко И.В., Цавкелова Е.А. // Микробиология, 2000, 3, С.309.

13. Никитенко В.И. // Хирургия, 1990, 9, С.94.

14. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микроорганизмов и их сообществ. Автореф. дис. докт. биол. наук, М, 1995, 62 с. (Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева)

15. Петровская В.Г.//в кн.: БМЭ, т.15, М, Медицина, 1981, С.207.

16. Хохлов А.С. Низкомолекулярные микробные авторегуляторы. М, Наука, 1988, 355 с.

17. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание (в 3-х томах). М, ГРАНТЪ, 1998.

18. Dalwai F., Spratt D. A., Pratten J. // Appl. Environ. Microbiol., 2006, 72(5), P. 3678.

19. Gill S. // Science, 2006, 312, P.1355.

20. Guamer F. // Nutr. Hosp. 2007, 22, Suppl. 2, P.14.

21. Kaper J., Sperandio V.//Infect. Immun., 2005, 73(6), P. 3197.
22. Katsuyama M, Ichikawa H, Ogawa S.//J. Dermatol. Sci., 2005, 38(3), P.197.
23. McLean J., Ona O., Majors P.// ISME J., 2008, 2(2), P.121.

HUMAN ECOLOGY (PART II)

Tsibulevsky A.Yu., Sokolov A.V.

Russian state medical university, Moscow

A human has been seen like a metasystem consisting from macroscopical (body) and microscopical (microbiota) parts from the ecological position. Authors define the second part as a biocenosis of microorganisms - bacteria, protozoa, microscopical fungi and viruses, which are meeting at healthy people. The researchers describe some quantity indicators of the human`s microbiota: the common number of microorganisms, a cooperative biomass, percentage obligate, facultative and transitional amounting, time in which alternation of generations of the microorganisms take place. Authors describe basic factors providing integrity of a microbiota: structural, metabolic, genetical and information. Mutual relations of a microbiota and the macroorganism have been analyzed in normal and pathological conditions. Authors review the mechanisms of the disbioses development and approaches to their correction.