

УДК 612.335: 615.33

## МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА (ЧАСТЬ I)

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.

С экологической точки зрения человек представляет собой сложную систему, состоящую из макроскопического компонента (человеческое тело) и микроскопического компонента (множество микроорганизмов, заселяющих это тело) [14,17,19]. Данная «надорганизменная» конструкция сформировалась в процессе длительной совместной эволюции предков человека и соответствующих групп микроорганизмов. Именно этим обстоятельством объясняется теснейшая взаимосвязь сообщества симбиотических микроорганизмов и организма-хозяина. Современная наука определяет микробиоту как биоценоз микроорганизмов — бактерий, простейших, микроскопических грибов и вирусов (но не микроскопических растений как это явствует из формального перевода термина «микрорфлора») — встречающийся у здоровых людей [3,15]. В индивидуальном развитии человека микробное сообщество начинает формироваться сразу после рождения путем постепенного заселения микроорганизмами открытых полостей ребенка.

Знакомство с микробиотой человека целесообразно начать с рассмотрения некоторых ее количественных характери-

стик. Так, общее число микроорганизмов у взрослого человека составляет около  $10^{14}$  –  $10^{15}$  (что приблизительно в 10-100 раз превышает численность его собственных клеток), а суммарная биомасса равна 2кг. Число выявляемых видов микроорганизмов превышает 500. Различают микробиоту облигатную (обязательную, постоянную – приблизительно 90%), сопутствующую (факультативную – около 9%) и транзитную (случайную – около 0,01%). Смена генерации микробов происходит за 1 — 7 дней. Видовой состав данного микробиоценоза характеризуется значительным разнообразием и зависит от микробного профиля окружающей среды, от локальных физико-химических характеристик зон вегетирования микроорганизмов и от состояния макроорганизма в целом. При этом распределение микробиоты в организме человека и ее видовой спектр носят закономерный характер [7,14,15].

Исследование внутривидовых связей микробиоты человека и животных показало, что она представляет собой целостную систему (микробиоценоз) с тонко сбалансированными качественными (видовой состав) и количественными ха-

раактеристиками. Выделяют несколько основных системообразующих факторов микробиоты: физический, информационный, генетический и метаболический. Физический. Показано, что при росте в жидких средах или на поверхности твердого субстрата (как в искусственных, так и естественных условиях) микроорганизмы проявляют выраженную тенденцию к установлению временных или постоянных физических контактов. Морфологически это проявляется в формировании различных по размерам, форме и внутреннему строению колоний, агрегатов и других образований. Существенно, что стремление к объединению в группы является общей закономерностью в мире микроорганизмов: одиночные микробы в виде взвеси в жидкости или будучи рассеяны по твердой поверхности, как правило, нежизнеспособны. Прикрепленные к поверхности ассоциации микробов называются биопленками. В природе часто наблюдается объединение в пределах одного агрегата нескольких видов метаболически взаимосвязанных микроорганизмов (такие ассоциации называются консорциумами). Консорциумы, включающие в себя несколько десятков видов микробов, получили название «бактериальные маты». Установлено, что биопленки и бактериальные маты часто имеют сложную трехмерную структуру, характеризующуюся закономерной топографией заселяющих их видов микроорганизмов (в соответствии с их метаболическими потребностями и выполняемыми функциями). Как правило, их нижний ярус занимают анаэробные микроорганизмы, промежуточный — факультативные анаэробы, поверхностный — аэробы. Высказывается мнение, что такие образования являются своего рода биореакторами с отчетливо выраженной функциональной структурой. В пользу данного представления также свидетельствуют такие факты как наличие в биопленках (биоматах) системы каналов, с помощью которых осуществляется водоснабжение, распределение питательных субстратов и удаление продуктов жизнедеятельности микробов. Кроме того, в биопленках обнаружены особые лакуны, выполняющие функцию воздухопроводов. Подробное исследование

физических связей между микроорганизмами различных многоклеточных бактериальных структур показало, что между их членами могут устанавливаться межклеточные контакты нескольких видов. В одних случаях они формируются путем образования микробами тонких нитеподобных выростов (пилей), в других — посредством слияния наружных слоев клеточной стенки соседних клеток (чему способствует входящий в их состав пептидогликан муреин). Иногда в формировании межклеточных контактов принимает участие наружная мембрана оболочки бактерий (напомним, что у некоторых микробов наряду с плазмалеммой имеется наружная мембрана). Считается, что важную роль в реализации физических взаимодействий между микроорганизмами играет внеклеточный матрикс, организованный в виде своего рода капсул или флоккул — «островков» коллоида с погруженными в него микробами. На долю матрикса приходится около 85% от объема биопленки. Его компоненты, главным образом, сложные полисахариды и белки, синтезируются самими бактериями. Показано, что для образования биопленки и поддержания ее целостности важное значение имеет подвижность определенных микроорганизмов. Необходимо отметить, что микроорганизмы вступают в непосредственные контакты не только между собой, но и с клетками эпителиального пласта, на котором формируется биопленка. Процесс образования этих контактов в большинстве случаев носит сложный, регулируемый со стороны обоих партнеров, характер и таким образом вносит определенный вклад в интеграцию микробного сообщества и системы микробиота-макроорганизм. Данный тип физических взаимодействий реализуется посредством особых белковых молекул оболочки микробов — адгезинов и соответствующих рецепторов плазмалеммы клеток эпителия. В частности, в случае кишечного эпителия, покрытого, как известно, слоем слизи, микроорганизмы «подстраивают» под себя химическую структуру последнего путем индукции секреции определенных его компонентов бокаловидными клетками. Ключевую роль в данном процессе играют сигнальные образразпоз-


нающие рецепторы в составе плазматической мембраны данных эпителиоцитов. Характеризуя физические взаимодействия как интегрирующий фактор микробиоты, следует особо отметить, что он «работает» и на макроуровне системы «микробиота – организм человека». Исследования последних лет показали, что пространственная разобщенность различных биотопов человеческого организма является относительной. Накопились факты, указывающие на проницаемость слизистых оболочек, точнее, их эпителия, для микроорганизмов (в «чистом» виде или внутри клеточных мигрантов – лейкоцитов, макрофагов и др.) и их перенос из одного микробного биотопа в другой. Полагают, что для одних микробов этот процесс носит постоянный характер, для других – транзитный и может усиливаться (провоцироваться) различными факторами (травма, оперативные вмешательства, стресс, отравление, нарушение кровоснабжения и др.) [1,9,13,22].

**Информационный.** Исследованиями последних лет установлено, что важным фактором интеграции сообществ микроорганизмов являются так называемые «бактериальные феромоны». Последние представляют собой различные по химической природе агенты (белки, олигопептиды, модифицированные аминокислоты, липиды и др.), продуцируемые самими микробами и выполняющие сигнальные функции. При этом обмен химическими сигналами происходит как внутри популяции одного вида бактерий, так и между популяциями разных видов микроорганизмов. От обычных продуктов бактериального метаболизма эти вещества отличают такие свойства как высокая биологическая активность (в очень низких концентрациях) и отсутствие необходимости предварительного расщепления для проявления их физиологического эффекта. Показано, что бактериальные феромоны не только принимают участие в регуляции таких жизненно важных функций как размножение, конъюгация, споруляция, продукция антибиотиков, образование биопленок и др., но и обеспечивают их коллективное поведение. Последнее наглядно продемонстрировано на примере колонизации животных и

растений патогенными бактериями. Микробы не атакуют клетки хозяина, не вырабатывают факторы патогенности до тех пор, пока плотность их популяции (число на единицу объема) не достигнет необходимой величины. Именно в этот момент происходит освобождение феромонов из части бактерий, что является сигналом для активации соответствующих биохимических систем у остальных микроорганизмов. Очевидно, что такая тактика поведения микробного сообщества гарантирует успешное развитие инфекционного процесса [1,2,16,21]. **Генетический.** Роль наследственного фактора в интеграции микробных сообществ заключается в первую очередь в обмене генетическими элементами (фрагментами бактериальной ДНК, плазмидами, IS-последовательностями и др.) между особями одного и разных видов микроорганизмов. В этом отношении микробиоту можно рассматривать как своего рода хранилище (генофонд) микробных генов. Исследованиями последних лет установлено, что члены микробного сообщества обмениваются генетическим материалом не только между собой, но и с клетками макроорганизма, в первую очередь, клетками поверхностных эпителиев. Основным результатом такого «бартера» для микробиоты является приобретение рецепторов и других антигенов хозяина, делающих ее толерантной для иммунной системы макроорганизма. Клетки организма хозяина включают в свой антигенный профиль некоторые бактериальные антигены. Благодаря этим процессам достигается достаточно высокая степень специфичности генетической структуры микробиоты, заселяющей определенные области организма человека [2,4]. **Метаболический.** Одним из важных условий интеграции микробных сообществ является метаболическая кооперация. Подразумевается такая организация метаболических взаимоотношений между микроорганизмами разных видов, которая обеспечивает наиболее эффективное использование имеющихся (а также проходящих через биопленку) питательных субстратов с наименьшими последствиями в плане изменений физико-химических параметров микросреды. Наглядной иллюстрацией тесных

метаболических и функциональных взаимосвязей между членами микробного сообщества может служить «тандем» зубактерий и метаногенных археобактерий кишечника. Дело в том, что одним из побочных продуктов жизнедеятельности зубактерий является водород, который существенно необходим для процесса образования метана археобактериями. В нормальных физиологических условиях между партнерами данного микробного консорциума на базе обратных связей устанавливаются сбалансированные отношения, благодаря чему уровень продукции метана поддерживается на относительно постоянном уровне [3,15,23].

Рассмотренные выше интегрирующие факторы в своей совокупности обеспечивают достаточно высокий уровень целостности бактериальных сообществ и обуславливают *социальный* характер их общих функциональных отправлений (питание, дыхание, выделение), адаптивных перестроек и защитных реакций (коллективный иммунитет).

 В жизнедеятельности человека микробиота играет важную роль. Так, с помощью микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, осуществляется ферментативное расщепление некоторых пищевых веществ, в первую очередь целлюлозы (напомним, что в пищеварительном тракте человека целлюлаза не вырабатывается). Образующиеся при этом (а также в результате действия гидролитических ферментов микробов на углеводные компоненты слизи и гликокаликса плазмалеммы клеток кишечного эпителия) моносахариды подвергаются сбраживанию сахаролитическими анаэробами. Данный процесс сопровождается образованием короткоцепочечных жирных кислот (главным образом, уксусной, пропионовой, масляной), которые эффективно используются в качестве энергетического субстрата клетками кишечного эпителия и некоторыми другими клетками организма (после всасывания в кровеносное русло). Также следует отметить, что благодаря выработке микроорганизмами низкомолекулярных карбоновых кислот поддерживается оптимальное значение рН в полости кишки и в пристеночном слое слизи. Существенно, что при

этом выделяется заметное количество тепловой энергии, что дает основание рассматривать толстую кишку можно как орган теплопродукции. Поскольку всасывание низкомолекулярных карбоновых кислот в кишечнике сопряжено с транспортом ионов натрия, считается, что микробиота играет существенную роль в поддержании ионного гомеостаза организма. Велико значение кишечных микроорганизмов в разрушении избытка пищеварительных ферментов и утилизации желчных кислот и желчных пигментов. Одним из продуктов биотрансформации желчных кислот являются эстрогеноподобные вещества, оказывающие влияние на пролиферацию и дифференцировку эпителиальных и других тканей. Некоторые представители кишечной микробиоты выступают в качестве продуцентов витаминов (витамины группы В, витамины Н, К и др.), антибиотиков и незаменимых аминокислот. Кроме того, как указывалось выше, микроорганизмы принимают непосредственное участие в регуляции газового состава кишечника и других полостных структур организма человека посредством изменения скорости размножения и интенсивности жизнедеятельности (функционирования) зубактерий-продуцентов водорода и использующих его метанообразующих бактерий. Важной представляется также детоксикационная функция микробиоты. Сами микроорганизмы (живые и погибшие), а также негидролизующиеся пищевые волокна (целлюлоза и др.) в совокупности формируют сорбент с большой адсорбционной емкостью, который связывает значительную часть токсических веществ экзогенного и эндогенного происхождения (фенолы, меркаптаны, амины и др.) и выводит их из организма с экскрементами. Определенная доля токсинов используется микробиотой для собственных нужд. Необходимо отметить определенный вклад микробиоты в регуляцию моторно-эвакуаторной функции кишечника. Дело в том, что некоторые продукты обмена веществ микроорганизмов, в частности, пропионовая, масляная, валериановая кислоты, оказывают влияние на сократительную активность гладкой мускулатуры кишки.

**HUMAN ECOLOGY (PART I)**

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.