

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА

Рылова Н.В.¹, Жолинский А.В.², Самойлов А.С.³

¹Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, e-mail: rector@kgmu.kcn.ru;

²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва, e-mail: fnkcsst@sportfmba.ru;

³ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Микробиота – это ключевой фактор в поддержании гомеостаза организма человека. Она выполняет ряд значимых функций: энергетический обмен, созревание и поддержание иммунной системы, синтез витаминов, регуляция обратного всасывания в кишечнике желчных кислот и многое другое. Кроме того, бактерии продуцируют аналоги гормонов человека: серотонин, гистамин, дофамин, норадреналин, тестостерон. Оказывая влияние на стенку кишечника, эти вещества, попадая в кровоток, воздействуют на наш мозг, формируя привычки, вкусовые пристрастия и даже поведение. Концепция оси «кишечник – головной мозг – кишечник» стала парадигмой. Некоторые авторы продлевают эту ось, добавляя в нее взаимодействие между микробиотой кишечника и иммунной системой: «кишечник – головной мозг – иммунная система – микробиота». Представлен анализ характеристик микробиоты с рисками развития метаболических, иммунопатологических и аллергических заболеваний. Важное условие устойчивости нормобиоты - это микробные аутометаболиты. Микрофлора кишечника является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, потенциалом здоровья. Современные молекулярно-генетические исследования доказывают, что при многих заболеваниях имеет место дисбиоз. Установленные отклонения определяют развитие хронического вялотекущего воспаления, окислительного стресса, метаболических нарушений. Очевидно, что поддержание гомеостаза и нормального обмена веществ не представляется возможным без восстановления многообразия благотворных ассоциаций микробиоты кишечника.

Ключевые слова: микробиота кишечника, бутират, аллергия, дети, воспалительные заболевания кишечника.

THE ROLE OF THE INTESTINE MICROBIOTA IN MAINTAINING THE HOMEOSTASIS OF THE ORGANISM

Rylova N.V.¹, Zholinsky A.V.², Samoilov A.S.³

¹Kazan State Medical University at the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, e-mail: rector@kgmu.kcn.ru;

²Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical-Biological Agency of Russia", Moscow, e-mail: fmbr-fmba@bk.ru;

³State Scientific Center of the Russian Federation- Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Microbiota plays a key role in maintaining the homeostasis of the human body. It performs a number of significant functions: energy metabolism, maturation and maintenance of the immune system, vitamin synthesis, regulation of reverse absorption in the intestines of bile acids and much more. In addition, bacteria produce analogues of human hormones: serotonin, histamine, dopamine, norepinephrine, testosterone. Having an effect on the intestinal wall, these substances, getting into the bloodstream, affect our brain, forming habits, taste preferences and even behavior. The concept of the axis "intestines - brain - intestines" has become a paradigm. Some authors extend this axis by adding to it the interaction between the intestinal microbiota and the immune system: "the intestine - the brain - the immune system - the microbiota." An analysis of the characteristics of microbiota with the risks of developing metabolic, immunopathological and allergic diseases is presented. An important condition for the stability of normobiotics is microbial autometabolites. The intestinal microflora is a kind of indicator of the state of the macroorganism, the potential for health. Modern molecular genetic studies prove that dysbiosis occurs in many diseases. The established deviations determine the development of chronic sluggish inflammation, oxidative stress, metabolic disorders. Obviously, maintaining homeostasis and normal metabolism is not possible without restoring the variety of beneficial intestinal microbiota associations.

Keywords: intestinal microbiota, butyrate, allergy, children, inflammatory bowel diseases.

*Не отсутствие микробов определяет здоровье,
а их разнообразие и устойчивость*

Еще в 1907 году Илья Ильич Мечников (лауреат Нобелевской премии 1908 г.) установил, что многочисленные ассоциации микробов, населяющие кишечник человека, определяют его психическое и физическое здоровье. Он также доказал, что кожа и слизистые человека покрыты биопленкой, состоящей из сотен видов микробов. На современном этапе исследовательская заинтересованность микробиотой кишечника (МК) переживает необычайный подъем, что обусловлено появлением методов метагеномного анализа [1; 2].

Цель исследования: обобщить современные представления о роли микробиоты кишечника в поддержании гомеостаза организма, основанные на данных отечественной и зарубежной литературы.

Микробиота организма человека представляет собой фундамент для сохранения здоровья. Принимая во внимание ее значимость в регуляции физиологических функций организма человека, она рассматривается как часть генома человека. Определение «микробиом» обозначает совокупный геном микробов, обитающих в определенной среде [3; 4]. Микроорганизмы (главным образом бактерии) колонизируют все поверхности организма, которые находятся в контакте с внешней средой (в частности, кожу, полости рта и носа, мочеполовой и желудочно-кишечный тракты). Помимо этого, в некоторых органах, которые считались стерильными (включая легкие, молочные железы и плаценту), было обнаружено наличие уникальных и динамических сообществ микроорганизмов. В наибольшей степени колонизирован кишечник (особенно толстая кишка). Живущие в кишечнике бактерии включают в себя как бактерии-комменсалы (резидентные бактерии), так и временно попавшие туда бактерии, которые сосуществуют в состоянии сложного симбиоза и равновесия. Толстый кишечник человека является «домом» для приблизительно 10^{14} бактериальных клеток (что в несколько раз превышает общее количество собственных клеток человеческого организма) и средой для разнородной, динамической экосистемы микроорганизмов, которая жизненно важна для функционирования кишечника [5]. Этот сложный спектр микробов-комменсалов в кишечнике широко известен как «микробиота кишечника». Микроорганизмы кишечника преимущественно относятся к четырем большим типам: Bacteroidetes, Firmicutes (фирмикуты), Proteobacteria (протеобактерии) и Actinobacteria (актинобактерии). На состав микробиоты кишечника оказывает влияние сложный комплекс физиологических и культурных факторов, а также факторов окружающей среды [6; 7].

На сегодняшний день роль МК пересматривается. Это обосновано большой суммарной биомассой клеток (1,5-2 кг), количеством генов в совокупном метагеноме МК (значительно превышает генетический материал человека) и важностью метаболической

активности. Микробиота кишечника выполняет целый ряд различных функций, включая питательную, физиологическую, метаболическую и иммунную [8; 9]: протекция кишечника от колонизации патобионтами; влияние на развитие иммунной системы кишечника и ее модуляция на протяжении всей жизни; участие в энергическом обмене. Микробиота кишечника в целом задействована в процессе эффективного усвоения питательных веществ, в том числе таких, для самостоятельного переваривания которых пищеварительным трактом отсутствуют необходимые ферменты (например, крахмала и пищевой клетчатки).

Отношения между микроорганизмами и организмом-хозяином носят характер симбиоза. Живущие в кишечнике (особенно в толстой кишке) микроорганизмы могут использовать подобные неперевариваемые для организма компоненты пищи в качестве готового к ферментации питательного источника для собственного роста. Благодаря выработке определенных побочных продуктов, полезных для организма хозяина, в результате этого процесса повышается биологическая доступность и степень всасывания питательных веществ. Эти побочные продукты включают короткоцепочечные жирные кислоты (в том числе уксусную, молочную и масляную), получаемые благодаря расщеплению неабсорбированных поли- и олигосахаридов. Эти кислоты всасываются в толстом кишечнике и используются в качестве источника энергии организмом-хозяином. Помимо этого, микроорганизмы кишечника синтезируют целый ряд незаменимых микронутриентов (например, витамин В12, витамин К и фолиевая кислота), которые человеческий организм не способен синтезировать самостоятельно.

Кроме того, бактерии продуцируют аналоги гормонов человека: серотонин, гистамин, дофамин, норадреналин, тестостерон [10]. Оказывая влияние на стенку кишечника, эти вещества, попадая в кровоток, воздействуют на наш мозг, формируя привычки, вкусовые пристрастия и даже поведение. Колонизация микроорганизмами у грудных детей происходит параллельно с ключевыми этапами развития нервной системы. Есть некоторые свидетельства того, что нарушения процесса колонизации могут быть взаимосвязаны с нарушениями функционирования центральной нервной системы (что потенциально может привести к нежелательным последствиям со стороны психического здоровья на более поздних этапах жизни) [11; 12].

Формирование кишечной микробиоты начинается рано, во время родов и в постнатальном периоде при грудном вскармливании [13]. Уникальный микробиом таит в себе плацента [14]. Интересные данные получены по изучению МК у членов одной семьи - установлен схожий состав [15]. Время от зачатия и на протяжении раннего этапа жизни представляет собой уникальный и удивительный период роста и развития, когда закладывается фундамент будущего состояния здоровья. В частности, первые 1000 дней

жизни (с момента зачатия до двухлетнего возраста) часто называют критическим окном возможностей. Проведенные по всему миру эпидемиологические, клинические и доклинические исследования выявили взаимосвязь между воздействием определенных факторов окружающей среды на раннем этапе жизни и различиями в степени выраженности генетических и биологических характеристик. Среди факторов окружающей среды, определяющих МК, особенное место занимает диета. Изучение взаимосвязи микрофлоры с питанием позволило установить, что энтеротип *Bacteroides* ассоциирован с длительным употреблением животных белков, аминокислот и насыщенных жиров. Энтеротип *Prevotella*, напротив, был связан с употреблением углеводов и простых сахаров. Секвенирование 16S рРНК позволило получить данные о явных сдвигах в составе микробиоты уже с первого дня изменения диетических предпочтений [16-18]. Помимо этого, имеется все больше свидетельств того, что живущие в кишечнике микроорганизмы могут напрямую взаимодействовать с нейрофизиологической системой организма-хозяина и влиять на его поведение, настроение, реакцию на стресс и психологическое здоровье (в том числе на развитие тревожного расстройства и депрессии) посредством связи кишечник-мозг. По всей видимости, в данном случае имеет место сложная взаимосвязь между действиями иммунного и неиммунного характера.

Взаимосвязь между микробиотой кишечника, состоянием здоровья и заболеваниями является очевидной уже на самых ранних этапах жизни и продолжает сохраняться по мере роста и развития ребенка. Здоровому кишечнику свойственно наличие разнородной, сбалансированной, стабильной и эффективно функционирующей экосистемы, образованной микроорганизмами [19]. Нарушения или дисбаланс в сообществах микроорганизмов кишечника часто называют «дисбиозом» (это давно известный термин, к которому проявляется все больше интереса в свете все более активных исследований того, как микробиота кишечника влияет на состояние здоровья и патологические процессы). Непосредственное воздействие дисбиоза на состояние здоровья растущего ребенка может проявиться в большей подверженности развитию инфекций, возникновению колик и общего дискомфорта в области пищеварительного тракта. Дисбиоз может также увеличить риск развития аллергии, пищевой непереносимости [20; 21]. Нарушение баланса в составе микробиоты часто служит предиктором развития большого числа заболеваний, таких как: воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, сахарный диабет 1-го типа, ожирение, расстройства аутистического спектра и др. Вместе с тем критерии нормы еще окончательно не разработаны, нет точных критериев «дисбиотических нарушений». Установлен интересный факт, что при воспалительных заболеваниях кишечника поражаются именно те отделы кишечника, которые наиболее обильно заселены

большим сообществом МК [22; 23].

Улучшение понимания того, какую роль играет микробиота кишечника в норме и при патологических состояниях, создает цель для рационального терапевтического воздействия. Факты говорят о том, что медицинские научные исследования не должны быть сосредоточены только лишь на лечении нарушений в кишечнике, но также должны больше концентрироваться на поддержании его здоровья (с помощью первичной или вторичной профилактики). Одной из все более распространенных стратегий лечения таких нарушений является целенаправленное модулирование состава микробиоты кишечника с использованием пребиотиков, пробиотиков, антимикробных препаратов или процедур фекальной трансплантации для способствования формированию более здоровой по составу микробиоты.

Пребиотики - это избирательно ферментируемые компоненты пищи, которые вызывают специфические изменения в составе и/или активности микробиоты кишечника и таким образом приносят пользу здоровью организма-хозяина. Стоит обратить внимание, что не все пищевые волокна обладают пребиотической активностью. Эффективными являются только растительные неперевариваемые в тонком кишечнике компоненты, не содержащие крахмала полисахариды, резистентный крахмал и олигосахариды [17].

Меморандум о пребиотиках, составленный комитетом по вопросам питания Европейского общества специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) [24], содержит следующее заключение: согласно имеющимся данным, использование дополнительных кцГОС и дцФОС (9:1) обеспечивает наличие в кале более многочисленных колоний бифидобактерий, улучшает консистенцию каловых масс и частоту опорожнения кишечника. Все более укрепляется мнение о том, что ключевой целью с клинической точки зрения является недопущение дисбиоза и приближение показателей микробиоты кишечника (а также соответствующих характеристик каловых масс) к той картине, которая наблюдается у здоровых детей на грудном вскармливании. Клиническая значимость здоровой микробиоты кишечника становится все более очевидной. Например, недавно проведенные клинические исследования показали, что прием грудными детьми кцГОС/дцФОС может являться эффективным способом уменьшения риска развития инфекций и определенных аллергических состояний (например, атопического дерматита) [24].

Пробиотики - это живые микроорганизмы, которые при приеме внутрь в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на организм-хозяин. За последние несколько десятилетий были достигнуты большие успехи в описании конкретных пробиотиков и в понимании того, как и посредством каких механизмов они влияют на состояние здоровья. В

настоящее время пробиотики, наиболее часто используемые в составе биологически активных пищевых добавок и продуктов питания, включают представителей родов лактобацилл и бифидобактерий. Пробиотические микроорганизмы могут оказывать влияние на микробиоту, колонизируя кишечник, а также подавляя избыточный рост патогенных бактерий. Это может достигаться несколькими способами, в том числе: конкуренцией за питательные вещества; конкурентным подавлением прикрепления патогенных бактерий к эпителиальным клеткам; снижением уровня pH в кишечнике, что неблагоприятно сказывается на росте определенных патогенных бактерий; переработкой сахаров в побочные продукты ферментации с ингибирующими свойствами. Пробиотики могут также способствовать уменьшению воспаления в кишечнике, стимулировать иммунную систему, вырабатывать субстраты (например, витамины) и влиять на барьерную функцию кишечника. Полезное действие пробиотиков находится в очень большой зависимости от штамма, дозы и условий применения.

Постбиотики (активные ферменты) - это продукты, производимые полезными микроорганизмами (или с их участием), например продукты ферментации, которые при этом не содержат живых бактерий. Концепция постбиотиков в качестве возможного способа благотворно повлиять на состав микробиоты кишечника у грудных детей также привлекает все больше интереса, поскольку у этих веществ предполагается наличие иммуномодулирующих свойств. ESPGHAN указывает на то, что использование пробиотических и пребиотических добавок в случае с грудными детьми может положительно модулировать микробиоту кишечника и, по всей видимости, является безопасным [24]. ESPGHAN также призывает к проведению большего количества исследований для подтверждения пользы от рутинного использования пробиотиков и/или пребиотиков в детских смесях. Тем не менее Всемирная аллергологическая организация (World Allergy Organization) определила, что, по всей вероятности, использование пробиотиков в грудном возрасте в целом полезно (особенно с точки зрения профилактики экземы). Эта организация рекомендует принимать пробиотики беременным женщинам, у которых отмечается высокий риск рождения ребенка с аллергией или которые кормят грудью ребенка с высоким риском возникновения аллергии.

На сегодняшний день представляет серьезный интерес проведение трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Практически процесс ТФМ заключается во введении жидкой суспензии стула от здорового донора к реципиенту через назогастральную или назоюнональную трубку в процессе гастроскопии или колоноскопии. Большинство описанных к настоящему времени случаев относятся к лечению инфекции *Clostridium difficile* (CDI) и ВЗК, синдрома раздраженного кишечника и даже ожирения. В 2011 г. были опубликованы

результаты, которые включали 317 пациентов с рецидивирующей CDI, прошедших ТФМ: у 92% пациентов симптомы исчезли (у 87% после первого введения, у 5% после повторного), а у 4% произошел рецидив после трансплантации. Зарегистрировано 13 (4%) летальных случаев, 3 (1%) из которых произошли по причине CDI [25]. Результаты первого рандомизированного исследования ТФМ для лечения рецидивирующей CDI были опубликованы в 2013 г. [26]. Исследования у детей в настоящее время ограничены и относятся преимущественно к пациентам с СРК и CDI.

Заключение. Микробиота играет ключевую роль в поддержании гомеостаза организма человека. Она выполняет ряд значимых функций: энергетический обмен, созревание и поддержание иммунной системы, синтез витаминов, регуляция обратного всасывания в кишечнике желчных кислот и многое другое. Представлен анализ характеристик микробиоты с рисками развития метаболических, иммунопатологических и аллергических заболеваний. Важное условие устойчивости нормобиоты - это микробные аутометаболиты. Микрофлора кишечника является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, потенциалом здоровья. Современные молекулярно-генетические исследования доказывают, что при многих заболеваниях имеет место дисбиоз. Установленные отклонения определяют развитие хронического вялотекущего воспаления, окислительного стресса, метаболических нарушений. Очевидно, что поддержание гомеостаза и нормального обмена веществ не представляется возможным без восстановления многообразия благотворных ассоциаций микробиоты кишечника.

Список литературы

1. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. №1. С. 55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63.
2. Егшатын Л.В., Ткачева О.Н., Кафарская Л.И., Шкопоров А.Н., Тяхт А.В. Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни // Ожирение и метаболизм. 2015. №2. С.3-9. DOI: 10.14341/ОМЕТ201523-9.
3. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. 2011. №. 1. С. 5–19.
4. Marchesi J.R. Human distal gut microbiome. *Environmental Microbiology*. 2011. №13 P.3088–3102.
5. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M. Bacterial community variation in human body

habitats across space and time. *Science*. 2009. Vol. 326. No.18. P.1694–1697.

6. Sekelja M., Berget I., Næs T., Rudi K. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent searching approach. *The ISME Journal*. 2010. №5. P.519–31. DOI: 10.1038/ismej.2010.129.

7. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012. Vol. 486. No.9. P.222–227. DOI: 10.1038/nature11053.

8. Зиганшина А.А., Рылова Н.В. Баланс микробиоты кишечника ребенка – ключ к сохранению здоровья // *Педиатрия*. 2019. №6. С.128–135.

9. Haiser H.J., Turnbaugh P.J. Developing a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Pharmacological Research*. 2013. Vol. 69. №1. P.21–31. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.07.009.

10. Baganz N.L., Blakely R.D. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chemical Neuroscience*. 2013. №4. P.48–63.

11. Keunen K., van Elburg R.M., van Bel.F., Banders M.J. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatric Research*. 2015. Vol. 77. №1-2. P.148–155.

12. Landman C., Qmvrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications. *Rev Med Interne*. 2016. Vol. 37. No.6. P.418–423. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.

13. Koleva P., Kim J., Scott J., Kozyrskyj A. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015. Vol. 105. №4. P.265–277.

14. Aagaard K., Ma J., Antony K. M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Trans Med*. 2014. №6. P.237–239. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599.

15. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes Hirschfeld G.M., Hold G. The gut microbiota at health: A new clinical frontier. *Gut*. 2016. Vol. 65. №2. P.330–339. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309990.

16. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011. Vol. 473(7346). P.174–80. DOI: 10.1038/nature09944.

17. Зиганшина А.А., Рылова Н.В. Баланс микробиоты кишечника ребенка – ключ к сохранению здоровья // *Педиатрия*. 2019. №6. С. 134-139. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-134-139.

18. Koren O., Knights D., Gonzalez A., Waldron L. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013. Vol. 9. № 1. P. e1002863. DOI:10.1371/journal.pcbi.1002863.

19. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current

status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014. Vol.146. №6. P.1489–1499. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.

20. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med.* 2016. Vol. 22. №10. P.1187–1191. DOI: 10.1038/nm.4176.

21. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell. Host. Microbe*. 2015. Vol. 17. №5. P.592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007.

22. Lewis J.D., Ruemmele F.M., Wu G.D. Nutrition, Gut Microbiota and Immunity: Therapeutic targets for IBD. Basel: Karger, 2014. P.165.

23. Maloy K.J., Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature insight*. 2011. Vol. 474. № 7351. P. 298–306.

24. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T., et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 2011. №52. P.238–225.

25. Gough E., Shaikh H., Manges A.R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect Dis.* 2011. №53. P.994-1002.

26. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* 2013. №368. P. 407-415.