

ВОЛКОВА В. В., ГОРГАН И. В., ГУРЬЯНОВА А. А., КОПНИН А. В., РАДАЕВА О. А.

**РОЛЬ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ЭТИОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Аннотация. В работе представлен анализ современных направлений изучения роли микробиоты человека в развитии плода и формировании патологических процессов во взрослом организме. По данным анкетирования на базе Медицинского института МГУ им. Н.П. Огарёва исследован уровень знаний студентов-медиков 3 курса о роли микробиоты человека в физиологических и патологических процессах организма.

Ключевые слова: микробиота, слизистые оболочки, иммунная система, здоровье, дисбиоз.

VOLKOVA V. V., GORGAN I. V., GURYANOVA A. A., KOPNIN A. V., RADAIEVA O. A.

**THE ROLE OF NORMAL MICROBIOTA IN SHAPING
THE IMMUNE SYSTEM AND ETIOLOGY OF SOME DISEASES**

Abstract. The paper presents a review of the latest research of the role of human microbiota in fetal development and the formation of pathological processes in the adult body. The survey carried out at the Medical Institute of National Research Mordovia State University revealed the level of knowledge of 3rd year medical students about the role of human microbiota in physiological and pathological processes of the body.

Keywords: microbiota, mucous membranes, immune system, health, dysbiosis.

Влияние микробиоты матери на становление микробиоты плода.

Связь микробиоты матери с формированием иммунной системы плода на сегодняшний день не вызывает сомнения. Значимым является понимание механизмов этого влияния, учитывая отсутствие прямого контакта между микробиотой матери и плода [1].

В эксперименте на мышах показано [2], что развитие иммунной системы плода зависит от представителей материнской микробиоты без фактического проникновения живых микроорганизмов в ткани плода. Влияние микробиоты на развитие иммунной системы было определено путем сравнения колонизированных и свободных от микроорганизмов животных. В этой модели одну из групп стерильных беременных мышей подвергли временному заражению штаммом *Escherichia coli*, а у другой группы искусственно поддерживали стерильное состояние во время беременности. Результаты экспериментов с использованием этого подхода показали, что, по сравнению с контрольными стерильными мышатами, у мышат, рожденных кратковременно зараженными самками, увеличено количество врожденных лимфоидных клеток класса 3 (клетки ILC3),

способных продуцировать интерлейкин (IL)-17A и/или IL-22. Эти клетки являются врожденным аналогом Т-хелперов 17-го типа (Th17) и имеют общий транскрипционный фактор, определяют активность нейтрофилов.

Дальнейшие эксперименты [2] показали, что представители микробиоты влияют на экспрессию антител временно колонизированной матери, увеличивают репертуар и перенос антител к плоду и позже к новорожденному при грудном вскармливании. Эти антитела в основном содержат секреторный IgA (sIgA) и sIgM, которые могут защитить незрелые поверхности слизистых оболочек потомства, обеспечивая формирование биопленок, содержащих непатогенные микроорганизмы. Кроме этого, происходит передача метаболитов кишечных бактерий в ткани матери, а далее через плаценту к плоду, способствуя подготовке млекопитающего, находящегося в неонатальном периоде, к его собственной микробной колонизации.

Во время естественных родов организм плода впервые напрямую сталкивается с микробиотой матери – за некоторое время перед родами в родовые пути женщины начинают мигрировать бактерии, свойственные кишечной микрофлоре – бифидобактерии, лактобациллы, энтерококки и т. д. Проходя через родовые пути, плод заглатывает их содержимое, и происходит первая колонизация слизистых новорожденного. Нормальная микробиота матери главным образом влияет на формирование таковой у плода. Во время кесарева сечения этого важного для ребенка процесса не происходит, и в этом случае есть вероятность колонизации кишечника патогенными микроорганизмами, что скажется на здоровье развивающего организма.

Поскольку бактериальные метаболиты длительно циркулируют в организме матери, их транзит продолжается и во время грудного вскармливания. Человеческое грудное молоко содержит олигосахариды и молочнокислые бактерии, которые могут быть потенциальными пробиотиками. Доказано [1; 2], что бактерии из человеческого молока могут колонизировать кишечник грудного ребенка.

Взаимосвязь микробиоты и заболеваний центральной нервной системы.

При дисбалансе микробиоты кишечника энтеральная нервная система имеет дефекты развития, что сопровождается изменением моторики кишечника как врожденного, так и приобретенного характера. В кишечнике повышается IL-6, понижается содержание клаудина-8, клаудина-15 – белков, являющихся наиболее важными компонентами плотных (замыкающих) контактов [3].

Одно из первых сообщений о роли кишечной микробиоты в развитии заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) получено при исследовании экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЕАЕ) – мышинной модели рассеянного склероза.

Воспалительное Т-клеточно-индуцированное разрушение миелина является ключевым патогенетическим механизмом. Примечательно, что у стерильных мышей развивается ослабленная форма ЕАЕ или даже не развивается вовсе, по сравнению с традиционно колонизированными мышами. Это объясняется изменением баланса между Th17 и Т-регуляторными лимфоцитами (Treg), который смещается в сторону Treg у стерильных животных [4].

Стресс при инсульте может способствовать бактериальной транслокации из кишечника в кровоток. Недавние исследования показали вторичные изменения в профиле микробиоты после тяжелой ишемии головного мозга (постинсультный дисбиоз), что способствует индукции провоспалительного иммунного ответа. Эксперименты по трансплантации сбалансированной микробиоты после ишемии головного мозга демонстрируют улучшение исхода заболевания [3].

Травма спинного мозга является еще одним нарушением ЦНС, где состав микробиоты недавно был исследован. Выявлено, что пациенты с повреждением спинного мозга имеют меньше бутират-продуцирующих бактерий в кишечнике [3].

Изменения в составе микробиоты кишечника наблюдаются у больных с рассеянным склерозом, иммуномодулирующее лечение которого приводит к возврату микробиоты к нормальному составу. Исследования выявили благотворное влияние добавки с *Clostridium (C.) butyricum* при ишемии или реперфузия-индуцированного повреждения головного мозга после двусторонней окклюзии общих сонных артерий. Лечение с добавлением *C. butyricum* снизило нейрональные повреждения и улучшило когнитивные функции [4].

Значение микробиоты в развитии аллергии.

Известно, что на риск развития аллергии и изменение микробиоты кишечника влияют факторы окружающей среды и образа жизни, такие как диета, страна рождения, воздействие антибиотиков, санитарные условия, наличие домашних животных и домашнего скота, грудное вскармливание, а также генетические факторы. Эпидемиологические и экспериментальные исследования подтверждают гипотезу о том, что состав и разнообразие микробиоты желудочно-кишечного тракта соотносится с риском развития аллергических заболеваний [5].

Некоторые исследования подтвердили снижение риска аллергических заболеваний у людей, проживающих в сельской местности. Этот факт объясняется большим контактом с микроорганизмами и расширением состава микробиотических сообществ желудочно-кишечного тракта и кожи [6].

Сокращение разнообразия микробиоты желудочно-кишечного тракта связывают с ранними проявлениями неинфекционных заболеваний, включая атопию, экзему и астму. У детей с аллергией преобладают грамположительные бактерии и бактероиды [5].

При этом неоднозначной является роль некоторых на сегодняшний день патогенных микроорганизмов. Так, зафиксирована обратная связь инфекции *Helicobacter pylori* с риском развития аллергической астмы, атопического ринита и другими аллергическими заболеваниями. Также существуют данные о способности кишечных гельминтов защищать организм от аллергии и аутоиммунитета, подавляя активацию врожденных лимфоидных клеток и способствуя дифференциации Treg. Паразиты выпускают иммуномодулирующие вещества, которые образуются для подавления иммунного ответа, вызванного Th2, и для обеспечения сохранности гельминтов [5, 6].

Передача микроорганизмов кишечника – распространение здоровья.

Передача кишечных бактерий между людьми может способствовать укреплению здоровья путем установления, поддержания и пополнения микробного разнообразия микробиоты человека [7]. Успешное распространение «здоровых» бактерий в организме обусловлено их способностью к размножению и поддержанию своей популяции.

Большая часть наших знаний о механизмах передачи, используемых кишечными бактериями, взята из исследования передачи патогенов, что обеспечивает концептуальную основу для начала понимания трансмиссии микробиоты. Пути передачи условно-патогенных и патогенных кишечных бактерий разнообразны. Несмотря на сходство, имеются и существенные различия между механизмами, используемыми кишечными патогенами и общими бактериями для передачи. Одно из различий между патогенным и непатогенным микроорганизмом в этом контексте заключается в том, что патогенные бактерии используют для распространения воспалительные реакции, тогда как непатогенные их не используют, и поэтому их количество вовремя дисбиоза может заметно уменьшиться [7].

Иммунная система человека может различать условно-патогенные и патогенные бактерии, которые вызывают различные по течению сигнальные реакции через рецепторы врожденного иммунитета, такие как Toll-подобные рецепторы и NOD-подобные рецепторы. «Признание» организмом общих бактерий, как правило, способствует поддержанию кишечного гомеостаза, в то время как «признание» патогенов приводит к воспалению [8].

Роды – это первое крупное событие в жизни человека, при котором происходит передача бактерий и их колонизация. Состав микробиоты младенцев, рожденных кесаревым сечением, может в большей степени соответствовать микробиоте кожи, чем влагалища в первые дни жизни. Если не предпринимается никаких попыток контаминации микробиотой младенцев, рожденных кесаревым сечением, то в течение поколений может утрачиваться

наиболее адекватный микробиотический состав. Активно внедряются искусственные способы переноса влагалищной микробиоты от матери к ребенку после кесарева сечения: тампонирование новорожденных марлей, которая была предварительно инкубирована во влагалище матери, что имитирует естественную передачу микрофлоры ребенку [6].

У взрослых, подверженных рецидивирующему поражению кишечника *C. difficile*, фекальная трансплантация микробиоты от здорового донора оказалась чрезвычайно эффективной при сопоставлении с курсами антибактериальной терапии [6].

С целью проанализировать уровень знаний студентов 3 курса о роли микробиоты человека в физиологических и патологических процессах организма нами было проведено исследование на базе Медицинского института МГУ им. Н. П. Огарёва.

Материалы и методы. Был проведен опрос 300 студентов специальностей «Лечебное дело», «Педиатрия», «Стоматология» очной формы обучения. Распределение опрошенных по возрасту представлено на рисунке 1.

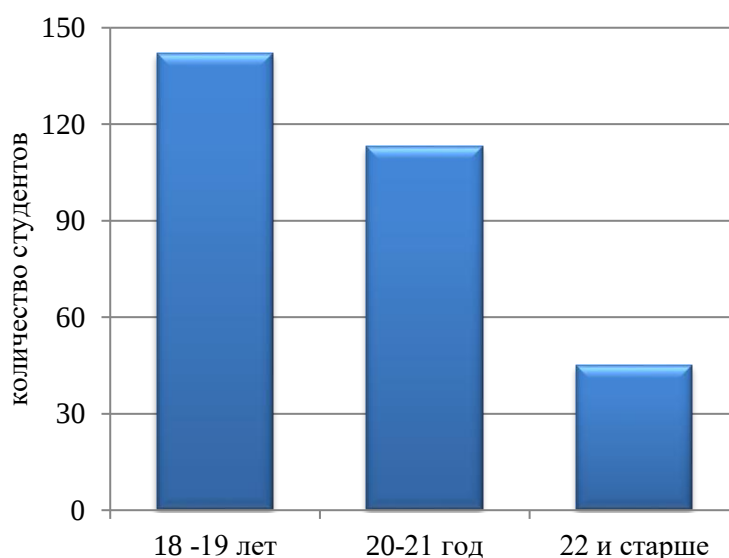


Рис. 1. Распределение студентов по возрастным группам.

Респонденты отвечали на вопросы разработанной анкеты, результаты опроса представлены в диаграммах и проанализированы.

Результаты исследования. Преобладающая часть (94%) опрошенных студентов знакома с термином микробиота человека, что, вероятнее всего, обусловлено спецификой получаемого образования, но заявленное образование респондентов требует степени информированности близкой к 100% (рис. 2).

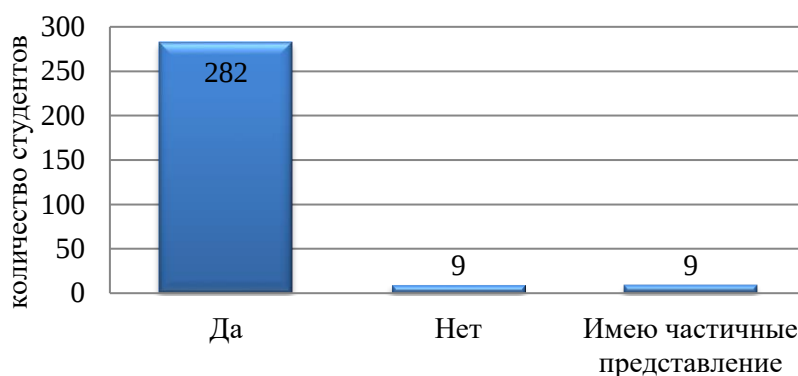


Рис. 2. Ответы на вопрос «Знакомы ли Вы с понятием “микробиота”»?

При этом 275 студентов с уверенностью обозначили основные функции нормальной микробиоты человека (150 человек назвали 3 функции – иммуномодулирующую, витаминообразующую, противодействие патогенным микроорганизмам, 100 человек – обозначили 2 функции, 20 человек – 1 функцию и 5 человек затруднились ответить).

При анализе ответов на вопрос «Считаете ли Вы, что питание влияет на формирование микробиоты кожи и слизистых оболочек?» (рис. 3) можно сделать вывод, что 92% опрошенных понимают важность влияния питания на микробиоту, 6% респондентов считают, что это влияние незначительно, после дополнительных вопросов выявлено сомнение респондентов 3 курса в связи питания и микробиоты кожи. При этом 99% опрошенных уверенно отмечают связь грудного вскармливания и формирования нормомикробиоты ребенка. 75% студентов (95% студентов специальности «Педиатрия»), в первую очередь, указывают на роль sIgA, который содержится в грудном молоке.

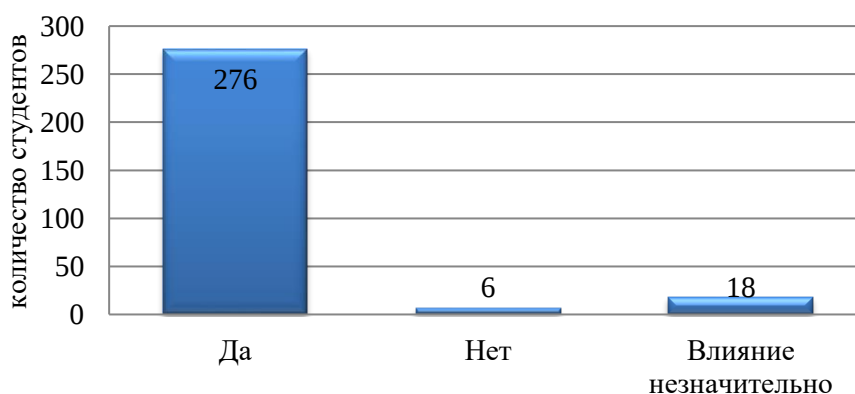


Рис. 3. Ответы на вопрос «Считаете ли Вы, что питание влияет на формирование микробиоты кожи и слизистых оболочек?»

30 респондентов (10%) не считают нарушения в микробиоте поводом обратиться к врачу. Данный результат, хоть и является относительно низким, показателен: даже среди людей, получающих медицинское образование, есть те, кто не считают нужным

корректировать нарушения в микробиоте и возможно из-за ограниченности клинических знаний на данном этапе забывают о значении дисбиоза в патогенезе многих заболеваний.

На вопрос «Считаете ли Вы нужным прием пробиотиков/пребиотиков?» 18% опрошенных считают верным прием пробиотиков курсами вне зависимости от наличия или отсутствия показаний, что демонстрирует недостаточный уровень знаний студентов о пробиотиках и поддержании здоровья микробиоты. При этом 72% дали правильный ответ «прием пробиотиков необходим по назначению врача» (рис. 4).

Последний вопрос опроса был направлен на выявление влияния средств массовой информации на представления о полезных свойствах тех или иных продуктов (рис. 5). 62% респондентов считают более полезным прием классических молочных продуктов, а не часто рекламируемых в Интернете и на телевидении обогащенных, демонстрируя свободу мышления от средств массовой информации.



Рис. 4. Ответы на вопрос «Считаете ли Вы нужным прием пробиотиков/пребиотиков?»



Рис. 5. Ответы на вопрос «Доверяете ли Вы рекламе молочных продуктов и йогуртов с заявленным добавлением пробиотиков? Какой из продуктов Вы предпочли бы, исходя из Ваших знаний?»

Вывод. Опрос студентов Медицинского института выявил высокий процент респондентов, информированных в общесоциальном объеме о вопросах, связанных с микробиотой человека, но результаты не были 100%, что требует анализа причин. Ниже процент обладающих профессиональными знаниями по данному вопросу, хотя они уже включены в программы некоторых дисциплин со 2 курса, что требует повышения внимания к данному вопросу, учитывая современные взгляды на роль микробиоты при формировании широкого спектра патологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pacha J. Development of intestinal transport function in mammals // *Physiological Reviews*. – 2000. – Vol. 80. – pp. 1633–1667.
2. Macpherson A. J., de Agüero M. G., Ganai-Vonarburg S. C. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system // *Nature Reviews Immunology*. – 2017. – Vol. 17 (8). – pp. 508–517.
3. Winek K., Dirnagl U., Meisel A. The Gut Microbiome as Therapeutic Target in Central Nervous System Diseases: Implications for Stroke // *Neurotherapeutics*. – 2016. – Vol. 13 (4). – pp. 762–774.
4. Berer K., Mues M., Koutrolos M., Rasbi Z.A., Boziki M., Johner C., Wekerle H., Krishnamoorthy G. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination // *Nature*. – 2011. – Vol. 479 (7374). – pp. 538–541.
5. Brew B. K., Allen C. W., Toelle B. G., Marks G. B. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2011. – Vol. 25. – pp. 507–518.
6. Browne H. P., Neville B. A., Forster S. C., Lawley T. D. Transmission of the gut microbiota: spreading of health // *Nature Reviews Microbiology*. – 2017. – Vol. 15 (9). – pp. 531–543.
7. Falkow S. What is a pathogen? // *ASM News*. – 1997. – Vol. 63. – pp. 359–365.
8. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S., Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell*. – 2004. – Vol. 118. – pp. 229–241.