

Женщины

И ИХ МИКРОБИОТА



BIOCODEX 
Microbiota Institute

Содержание

1 • МИКРОБИОТА, ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ЦИСТИТ

- Стр. 3** Является ли бактериальный вагиноз заболеванием?
- Стр. 4** *Escherichia coli*, или влияние кишечной микробиоты на инфекции мочевых путей
- Стр. 5** Предрасположены ли некоторые женщины к ИППП?

2 • РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД

- Стр. 6** Роль микробиоты влагалища в сохранении репродуктивного здоровья и здоровья будущих поколений
- Стр. 7** Микробиом шейки матки в послеродовом периоде ВИЧ-позитивных женщин

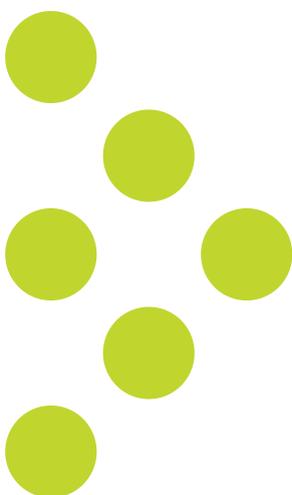
3 • ПОСЛЕ МЕНОПАУЗЫ

- Стр. 8** Натуральные средства против остеопороза?
- Стр. 10** Микробиота ротовой полости и кишечника: к вопросу о различной тактике при менопаузе

4 • МИКРОБИОТА И РАК

- Стр. 11** Микробиота и рак молочной железы
- Стр. 12** Интервью эксперта: проф. Лоренс Зитфогель

1 • МИКРОБИОТА, ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ЦИСТИТ



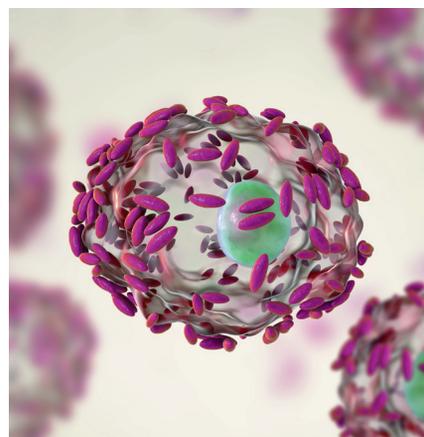
Микробиота влагалища играет важную роль в здоровье женщины. Она состоит главным образом из лактобацилл и защищает женщину на протяжении всей ее жизни не только от различных патогенных микроорганизмов (бактерии, грибы, вирусы, берущие начало из кишечной микробиоты или из внешней среды), но и от ряда урогенитальных заболеваний и инфекций. Наиболее частые заболевания представлены циститом, вагинозом и инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Положительным является тот факт, что благодаря нескольким гигиеническим правилам или прицельному использованию пробиотиков, направленных на восстановление вагинальной микробиоты, можно предупредить развитие или появление рецидива этих заболеваний.

Является ли бактериальный вагиноз заболеванием?

Несмотря на то, что вагиноз поражает около 20 % женщин во Франции¹ и миллионы женщин ежегодно по всему миру, бактериальный вагиноз редко диагностируется и плохо излечивается по причине неоднозначного определения этого состояния.

Бактериальный вагиноз определялся как инфекция, воспалительное заболевание, дисбиоз (нарушение равновесия микробиоты), синдром или даже нормальное состояние. До сих пор для этого термина не подобрано точное определение, в связи с чем в ученой среде сохраняется полемика по данному вопросу. Канадский микробиолог Грегор Рейд² напомнил, что несмотря на то, что вагиноз был открыт в 1954 году и определен как инфекция, вызванная *Gardnerella vaginalis*, термин «бактериальный вагиноз» появился лишь в 1983 году. Однако тот факт, что указанная бактерия может присутствовать у здоровых женщин без развития вагиноза, подрывает приведенную выше теорию. Спустя шесть лет

вагиноз был определен как «сложные изменения вагинальной микрофлоры, приводящие к выделениям с неприятным запахом, без видимого воспаления». Спустя некоторое время ученые обнаружили при вагинозе увеличение уровней маркеров воспаления и классифицировали его как воспалительное заболевание. Впрочем, в 2010 году в связи с недостатком доказательств данное определение было признано несостоятельным. Ближе к нашему времени вагиноз стали называть «дисбиозом». В заключение отметим, что по истечении 65 лет изучения этого вопроса так и не достигнут консенсус в вопросе о точном определении этого состояния.



Gardnerella vaginalis.

1 Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

2 Рейд Г. Является ли бактериальный вагиноз заболеванием? Applied Microbiology and Biotechnology (2018 г.) 102: 553–558 <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8659-9>

Плохое определение, плохое лечение

Согласно данным литературы, вагиноз является не заболеванием в обычном понимании этого слова, но ухудшением здоровья, характеризующимся появлением ряда специфических признаков. Вагиноз представляет собой совокупность симптомов (воспаление, неприятный запах из влагалища, увеличение бактериального разнообразия и т. д.), значительно варьирующихся у разных женщин. В некоторых случаях вагиноз протекает бессимптомно.

Тем не менее, диагностика, профилактика и лечение вагиноза зависят от его определения. На сегодняшний день органы здраво-

охранения финансируют лишь фармакологические исследования, тем самым исключая возможность использования альтернативных путей для изучения процессов восстановления и поддержания микрофлоры, например, с применением пробиотиков и пребиотиков. Грегор Рейд считает это заблуждением и призывает запретить термин «вагиноз», заменив его более удачным термином, способным в полной мере охарактеризовать различные проявления этого состояния. По его мнению, термины «дисбиоз влагалища» или «воспаление влагалища» позволят более адекватно лечить это состояние.



ОСНОВНЫЕ ОШИБКИ ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ³

- ❖ Вагинальный душ
- ❖ Слишком частые подмывания
- ❖ Использование химических антисептиков
- ❖ Подмывание только водой
- ❖ Использование мыла и дезодоранта для интимной гигиены
- ❖ Использование ежедневных прокладок или тампонов без менструаций

Escherichia coli, или влияние кишечной микробиоты на инфекции мочевых путей

В связи с особенностями анатомического строения, женщины в большей степени подвержены инфекциям мочеполовой системы (ИМС), чем мужчины. Самой частой формой такой инфекции является цистит – воспаление мочевого пузыря, вызванное бактерией *Escherichia coli*.

Escherichia coli в норме присутствует в кишечной микрофлоре, но может стать патогенной, воспользовавшись некоторыми своими свойствами, такими, например, как способность прикрепляться к стенке мочевого пузыря. При этом ее называют уропатогенной *Escherichia coli* (UPEC). Инфекции мочевых путей развиваются при контаминации урогенитальной зоны с кишечной микрофлорой. Бактерия может

колонизировать только мочеиспускательный канал (вызывая уретрит), проникнуть в мочевой пузырь и привести к развитию цистита или даже достичь почек (вызывая пиелонефрит). В связи с бактериальной миграцией из анальной области в мочеполовую систему возникают два вопроса: отличаются ли мигрирующие штаммы по генетическим признакам или они вынуждены адаптироваться, когда из кишечника они попадают в мочевой пузырь? Возможно ли с профилактической целью прогнозировать риск развития ИМС, используя образцы кишечной *Escherichia coli*?

Приспособление не требуется

Ряд исследований^{4, 5}, проведенных группой ученых из Дании, дает ответы на поставленные вопросы. Исследователи обнаружили, что кишечные штаммы *Escherichia coli*, выявленные у больных ИМС, соответствовали штаммам в образцах из мочевых путей, а также штаммам, выделенным у здоровых женщин. Единственным отличием оказалась несколько меньшая генетическая вариативность. Другими словами, *Escherichia coli* может мигрировать из кишечника в мочевой пузырь без необходимости адаптироваться. Приведенные сведения также указывают на то, что риск развития инфекции мочевых путей невозможно предвидеть по составу кишечной микробиоты. В таком случае, каковы причины ИМС? Инфекцию мочевых путей уропатогенной *Escherichia coli*, вероятно, вызывает сочетание факторов, связанных с бактерией (способность прикрепляться к кишечным клеткам, вирулентность...) и иммунным статусом хозяина, приводящим к созданию благоприятной для бактерии среды.



³ Microbiote vaginale, la révolution rose, Jean-Marc Bohbot & Rica Etienne

⁴ Нильсон К. Л., Стетгер М., Киил К., Годфрей П. А., Фельдгарден М., Лилье Б., Андерсен П. С., Фримодт-Моллер Н. Сравнение полных геномов уропатогенной *Escherichia coli* и фекальных культур у больных ИМС и контрольной группы. *Int J Med Microbiol.* Декабрь, 2017 г.; 307 (8): 497–507. ИЦО: 10.1016/j.ijmm.2017.09.007. Электронная публикация 14 сентября 2017 г. PMID: 29031453

⁵ Нильсен К. Л., Стетгер М., Годфрей П. А., Фельдгарден М., Андерсен П. С., Фримодт-Моллер Н. Адаптация *Escherichia coli*, мигрирующей из кишечной среды в мочевые пути. *Int J Med Microbiol.* Декабрь, 2016 г.; 306 (8): 595–603. ИЦО: 10.1016/j.ijmm.2016.10.005. Электронная публикация 4 ноября 2016 г. PMID: 27825516

Предрасположены ли некоторые женщины к ИППП?

Согласно некоторым эпидемиологическим исследованиям, обнаружена корреляция между бактериальным вагинозом, вульвовагинальным кандидозом, колонизацией влагалища патогенными бактериями и инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). На основании этих данных исследователь из Дании⁶ изучил возможность предрасположенности микробиоты влагалища к развитию ИППП.

Микробиота здорового влагалища включает множество бактерий, среди которых доминируют главным образом лактобациллы. Однако при использовании достижений молекулярной биологии было установлено, что не все лактобациллы оказывают одинаковое защитное действие. К примеру, *Lactobacillus crispatus* относится к группе с противовоспалительным действием и, по-видимому, обеспечивает защитный эффект против патогенных микроорганизмов. Напротив, *Lactobacillus iners* нарушает равновесие вагинальной микробиоты (дисбиоз), благоприятствуя, подобно патогенным бактериям, развитию бактериального вагиноза.

Микробиота, вагиноз и ИППП: опасные связи

Существует ряд биологических и функциональных факторов, общих для вагиноза, вагинального кандидоза, колонизации микробиоты влагалища патогенной флорой и ИППП, что может объяснить их взаимосвязи. Несмотря на то, что вагиноз и вагинальный кандидоз по сути своей не относятся к ИППП (так как могут возникнуть без полового сношения), данные, полученные Джаннеке Ван де Вийгерт, свидетельствуют о том, что передача соответствующих микроорганизмов половым путем наверняка способствует развитию этих состояний. Более того, при дисбиозе и вагинозе происходит нарушение слизистого барьера влагалища, что ведет



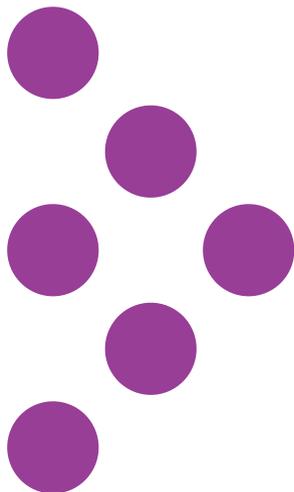
Trichomonas vaginalis.

к цервикальному воспалению, которое увеличивает риск ВИЧ-инфекции.

Таким образом, риск развития инфекций, передающихся половым путем, зависит (по крайней мере частично) от состояния микробиоты влагалища. Сохраняя баланс своей микробной флоры, женщины могут уменьшить риск развития ИППП. Последующие исследования должны быть нацелены на выяснение механизмов, связанных с влиянием микробиоты влагалища на повышение риска развития у женщин ИППП, необходимое для более досконального обследования и лечения, особенно с использованием местных пробиотиков.

⁶ Ван де Вийгерт Дж. Х. Х. М. Микробиота влагалища и инфекции, передающиеся половым путем, взаимосвязаны: значение для лечения и профилактики. PLoS Med. Декабрь 2017 г.; 14 (12): e1002478. ИЦО: 10.1371/journal.pmed.1002478. eCollection 2017 Dec. PMID: 29281632

2. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД



Роль микробиоты влагалища в сохранении репродуктивного здоровья и здоровья будущих поколений⁷

На протяжении нескольких лет исследователи изучали главным образом кишечную микробиоту, но в настоящее время все чаще проводятся исследования микробиоты влагалища, которая может иметь большое значение для здоровья женщин и их детей. Ряд ученых⁸ рассматривает микроорганизмы, передаваемые от матери ребенку, как самое драгоценное наследство.

Состав микробиоты влагалища меняется в течение жизни женщины: до периода полового созревания во влагалище обнаруживаются небольшое количество *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* и лактобацилл; в последующем влагалище заселяется почти исключительно лактобациллами. Лактобациллы обеспечивают здоровое состояние, противодействуя патогенным микроорганизмам. Недостаток лактобацилл ассоциируется с рядом гинекологических расстройств, таких как преждевременные роды, бесплодие, инфекции, передающиеся половым путем, и даже воспалительные заболевания таза. Непосредственно перед менопаузой гормональное непостоянство приводит к существенным изменениям состава микробиоты влагалища, которая приобретает иное микробное равновесие после менопаузы.

Микроорганизмы и репродуктивная функция

Как полагают, микробиота влагалища также влияет на процессы оплодотворения, независимо от того, произошло оплодотворение естественным путем или *in vitro* (процедура ЭКО). Присутствие в микробиоте влагалища *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* связывают с низкой вероятностью зачатия, а лечение бактериального вагиноза, часто встречающегося у женщин с бесплодием, повышает шансы женщины забеременеть. Кроме того, успех зависит от содержания лактобацилл в семенной жидкости, а также от присутствия некоторых видов бактерий в фаллопиевых трубах и на слизистой матки (эндометрий), микробиота которых повышает или ограничивает шансы для имплантации эмбриона.



Здоровье ребенка начинается с внутриутробного периода

Иммунная система и метаболические процессы новорожденного могут быть предопределены в период внутриутробной жизни посредством контакта с материнскими микроорганизмами, присутствующими в плаценте и амниотической жидкости и обнаруживаемыми в первородном кале новорожденного (меконий). В настоящее время неизвестно, имеется ли у плаценты своя микробиота. Однако установлено, что микроорганизмы, обнаруживаемые в плаценте, схожи с микрофлорой ротовой полости матери. Это объясняет, почему у беременных женщин с заболеваниями пародонта высокий риск

развития осложнений, связанных с беременностью. Кроме того, изменения микробного состава плаценты могут привести к преждевременным родам.

⁷ Юнес Дж. А., Лиевенс Э., Хуммелен Р., ван дер Вестен Р., Рейд Г., Петрова М. И. Женщины и их микроорганизмы: неожиданная дружба. *Trends Microbiol.* Январь 2018 г.; 26 (1): 16–32. ИЦО: 10.1016/j.tim.2017.07.008. Электронная публикация 23 августа 2017 г. PMID: 28844447

⁸ «Женщины и их микроорганизмы», конференции, организованные в Амстердаме в 2015 г. и 2016 г.



Риски и выгоды

Хотя мать и является источником микроорганизмов для новорожденного, однако существуют и другие факторы, оказывающие влияние на формирование микробиоты ребенка. Применение антибиотиков матерью (особенно во втором или третьем триместрах беременности) и родоразрешение путем кесарева сечения (из-за отсутствия контакта новорожденного с микробиотой влагалища матери) повышают риск развития детского ожирения. По данным Джессики Юнес, пробиотики благоприятно действуют на мать и вынашиваемый плод. Использование пробиотиков беременной женщиной снижает риск развития преждевременных родов, диабета беременных, послеродовой депрессии, а также инфекций мочевых

путей и влагалища. У новорожденных пробиотики приводят к уменьшению коликов, снижению предрасположенности к развитию аллергии (атопии) и риска устойчивости к антибиотикам, а также снижают или даже устраняют риск развития смертельного заболевания – некротического энтероколита. Наконец, вид вскармливания (грудное или искусственное) может играть важную роль в формировании микробиоты ребенка и состоянии здоровья в последующие годы, хотя такое влияние пока еще не до конца изучено.

Микробиота шейки матки в послеродовом периоде ВИЧ-позитивных женщин

До настоящего времени исследователи не занимались изучением микробиоты шейки матки в послеродовом периоде у ВИЧ-позитивных женщин, тогда как известно, что у таких женщин высок риск развития папилломавирусной инфекции (ВПЧ), являющейся фактором риска развития рака шейки матки.

Впервые получены научные данные по составу цервикальной микробиоты в послеродовом периоде ВИЧ-позитивных женщин⁹. Исследования показали, что микробиота как ВИЧ-позитивных, так и ВИЧ-негативных женщин в послеродовом периоде отличалась чрезвычайно большим разнообразием. Также показано, что ВИЧ-обусловленный иммунодефицит наряду с цервикальным дисбиозом, вероятно, способствует развитию предраковых образований.

ВИЧ и повышенные риски новообразований

Микробиота влагалища с преобладанием *Lactobacillus crispatus* снижает риск развития ВИЧ-инфекции, а у ВИЧ-положительных женщин снижает риск развития ВПЧ-инфекции. Напротив, дисбиоз влагалища с большой бактериальной вариативностью и низким содержанием лактобацилл повышает риск развития ВИЧ- и ВПЧ-инфекций, предраковых поражений и рака шейки матки. Также известно, что в послеродовом периоде происходит изменение состава микробиоты влагалища, а именно – повышение бактериальной вариативности и уменьшение содержания *Lactobacillus crispatus*. В результате микробиота влагалища ВИЧ-позитивных женщин в послеродовом периоде может способствовать развитию

ВИЧ-инфекции, а следовательно, и предраковых образований и рака шейки матки.

Какова роль микробиоты?

Для ответа на этот вопрос исследователи из Бразилии изучали микробиоту влагалища 80 молодых ВИЧ-позитивных женщин, принимавших антиретровирусную терапию, через 6 и 12 месяцев после родов. Было установлено четыре типа микробиоты, в трех из которых обнаружена микробная вариативность, но ни в одном из них не было преобладания *Lactobacillus crispatus*. В случаях предраковых поражений исследователи наблюдали избыток специфических бактерий, преимущественно *Moryella* и *Schlegella*. У женщин с регрессом предраковых поражений в период наблюдения было выявлено увеличенное содержание в микробиоте *Gardnerella vaginalis*, что не наблюдалось у женщин с продолжающимся ростом предраковых поражений.

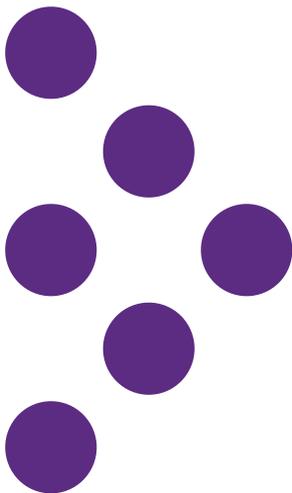


Lactobacillus crispatus.

Не совсем ясно по приведенным данным, являются ли указанные бактерии причиной или следствием предраковых поражений шейки матки, но данная работа указывает на предрасположенность ВИЧ-позитивных женщин к различным состояниям и описывает вовлеченные в эти процессы микроорганизмы. Их роль в развитии новообразований еще необходимо изучать, при этом не забывая, что рак шейки матки занимает 4 позицию среди женских онкозаболеваний по частоте встречаемости, являясь ежегодно причиной смерти свыше 200 000 женщин по всему миру.

⁹ Курти Г., Коста Р. Л., Сиквейра Дж. Д., Мейреллес А. И., Мачадо Э. С., Соарес Э. А., Соарес М. А. Анализ цервикальной микробиоты и возможных биомаркеров ВИЧ-позитивных женщин с цервикальными внутриэпителиальными поражениями в послеродовом периоде. Sci Rep. 12 декабря 2017 г.; 7 (1): 17364. ИЦО: 10.1038/s41598-017-17351-9. PMID: 29234019

3. ПОСЛЕ МЕНОПАУЗЫ



Менопауза характеризуется дефицитом эстрогенов, в результате чего уменьшается минеральная плотность костей (МПК) и происходит перестройка костной ткани, вследствие чего у женщин повышается риск развития остеопороза и переломов. Этот период гормональных изменений также связан с различными аутоиммунными и воспалительными заболеваниями. Изучение степени участия микробиоты и ее взаимодействия с эстрогенами и иммунной системой может способствовать разработке профилактических и/или лечебных методик для женщин в менопаузе в качестве альтернативы стандартной методике заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Натуральные средства против остеопороза?

Для профилактики остеопороза и переломов у женщин в менопаузе существует выбор между ЗГТ и комбинированным лечением кальцием с витамином D. Однако в США, где виды гормональных препаратов и их дозы отличаются от таковых во Франции, выбор гормонотерапии остается сомнительным в связи с высоким риском развития некоторых гормонозависимых злокачественных опухолей, в частности рака молочной железы. Каковы альтернативы?

Согласно исследованию, проведенному китайскими учеными¹⁰, пробиотики совместно с изофлавонами (натуральные соединения растительного происхождения) могут служить альтернативой для лечения остеопороза, при этом обладая низкими рисками.

Эффективность пробиотиков продемонстрирована на мышах

Неклинические исследования показали, что кишечная микробиота участвует в регуляции обменных процессов в костной ткани. Первый возможный механизм действия: посредством взаимодействия с иммунной и/или эндокринной системами (т. е. гормонами), вовлеченными в метаболизм костной ткани. Второй возможный механизм действия: увеличение всасывания кальция – минерала, необходимого для формирования кости. Таким образом, микробиота способствует формированию костной ткани и хоть и в меньшей степени, но уменьшает потерю костной массы.

Приведенные результаты позволили исследователям оценить пользу пробиотиков для профилактики остеопороза и их эффективность в эксперименте на животных. Пробиотики могут влиять на два параметра: с одной стороны, они увеличивают разнообразие микробиоты,



тем самым восстанавливают кишечный барьер и воздействуют на иммунный ответ; с другой стороны, пробиотики увеличивают всасывание кальция и синтез эстрогеноподобных соединений. Эти многообещающие результаты нуждаются в подтверждении в исследовании на женщинах.

10 Ксу Х., Джиа Х., Мо Л., Лиу К., Женг Л., Юань К., Жоу Х. Кишечная микробиота: потенциальная цель в лечении постменопаузального остеопороза. Bone Res. 4 октября 2017 г.; 5: 17046. ИЦО: 10.1038/boneres.2017.46. eCollection 2017.

В ЦИФРАХ

ОСТЕОПОРОЗ

50% франуженок с остеопорозом страдают от переломов в возрасте после 75 лет.

(Источник: Société française de Rhumatologie)

Ежегодно во Франции перелом шейки бедра встречается у женщин **в 3 раза чаще**, чем у мужчин.

(Источник: Santé Publique France)

В комбинации с изофлавонами

Изофлавоны представляют собой естественные вещества, обнаруживаемые в некоторых растениях, особенно в сое и красном клевере. Они предотвращают развитие остеопороза, и данный эффект усиливается при сочетании их с пробиотиками. Изофлавоны оказывают в организме действие, похожее на действие эстрогена, при этом не обладают побочными эффектами эстрогена. То есть они уменьшают проявления менопаузы и в то же время предупреждают развитие рака молочной железы. В исследовании датских ученых¹¹ доказано, что применение изофлавонов и пробиоти-

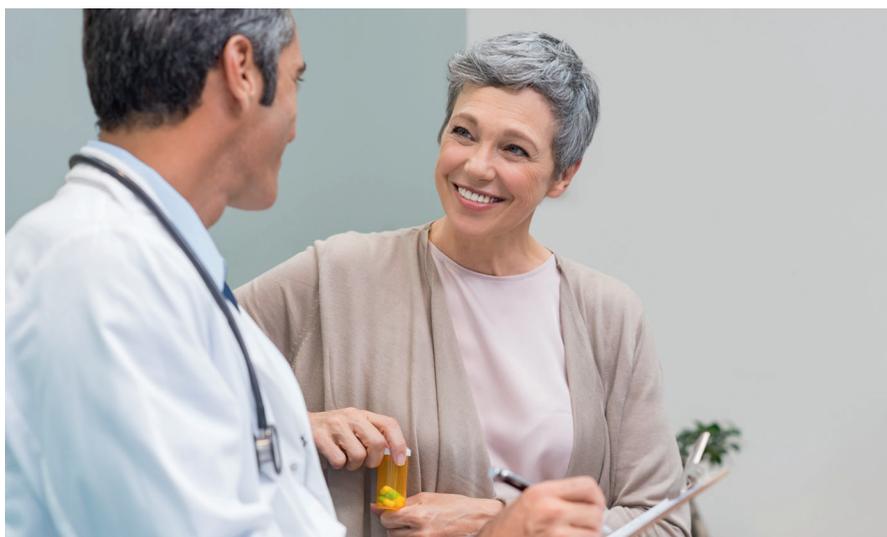
ков в комбинации с кальцием и витамином D устраняет остеопению (т. е. потерю плотности костной ткани) более эффективно, чем прием только кальция с витамином D.

Пробиотики (как в виде монотерапии, так и в комбинации с лекарственным препаратом, предотвращающим развитие остеопороза) представляют собой альтернативную методику лечения для женщин, предпочитающих использовать натуральные лекарственные средства для уменьшения проявлений остеопороза.



11 Ламберт М. Н. Т., Тибо К. Б., Ликкебоэ С., Расмуссен Л. М., Фретте Х., Кристенсен Л. П., Джепперсен П. Б. Комбинация биодоступных изофлавонов с пробиотиками улучшает состояние костной ткани и метаболизм эстрогенов у женщин с остеопенией в период постменопаузы: рандомизированное контролируемое исследование. Am J Clin Nutr 2017; 106: 909-20. ИЦО: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.153353>.

Микробиота ротовой полости и кишечника: к вопросу о различной тактике при менопаузе



Дефицит эстрогенов при менопаузе также повышает вероятность развития ряда аутоиммунных и воспалительных заболеваний. С каждым днем увеличивается число исследований, раскрывающих роль микробиоты ротовой полости и кишечника в их развитии. Могут ли пребиотики и пробиотики применяться в качестве дополнения к гормональной терапии?

Многие женщины в период менопаузы жалуются на сухость во рту. Согласно данным международной группы исследователей¹², недостаток слюны, обусловленный низким уровнем эстрогенов, может приводить к серьезным последствиям, таким как изменение состава микробиоты ротовой полости, дисбиоз (нарушение равновесия микрофлоры) и развитию воспалительных изменений (на-

пример, гингивит или периодонтит), вызывающих ослабление фиксации зубов, а в дальнейшем и потерю зубов.

Снижение уровня эстрогенов и заболевания

С учетом того, что женские половые гормоны влияют на состав микробиоты организма, снижение уровня эстрогенов нарушает микробное равновесие и способствует развитию аутоиммунных заболеваний. Это позволит понять, почему некоторые аутоиммунные заболевания чаще встречаются у женщин, чем у мужчин (системная красная волчанка, синдром Шегрена, ревматоидный артрит), а также почему они развиваются в особые периоды гормональной жизни женщины, а именно после менструального цикла или во время репродуктивного периода (астма).

Кроме того, нарушение микробиоты, вызванное дефицитом эстрогенов, приводит к развитию метаболических изменений. Одним из таких устрашающих для женщин изменений является избыточное отложение жира в области живота, являющееся достоверным фактором риска для диабета 2 типа. Наконец, кишечная микробиота может влиять на риск развития рака молочной железы, воздействуя на эстрогены, вырабатываемые жировой тканью у женщин в период менопаузы.

При всех этих расстройствах, часто развивающихся в период менопаузы, существенную роль играют состав микробиоты ротовой полости и/или кишечника, а также дефицит эстрогенов. Это побудило исследователей продолжить изучение влияния пребиотиков и пробиотиков, а также возможности их применения в виде монотерапии или в комбинации с гормональной терапией.

12 Виейра А. Т., Кастело П. М., Рибейро Д. А., Феррейра К. М. Влияние микробиоты ротовой полости и кишечника на здоровье женщины в период менопаузы. Front Microbiol. 2017; 8: 1884. Опубликовано онлайн 28 сентября 2018 г. ИЦО: 10.3389/fmicb.2017.01884. PMID: PMC5625026

4. МИКРОБИОТА И РАК

Микробиота и рак молочной железы

Рак молочной железы представляет собой наиболее распространенное среди женщин злокачественное новообразование во всем мире. Наряду с генетическими факторами и установленными факторами риска, такими как курение и потребление алкоголя, вне всякого сомнения, существует ряд менее известных факторов, способствующих развитию рака молочной железы. Микробиота, согласно данным последних исследований, оказывает прямое и косвенное влияние на развитие рака молочной железы. Ниже дается объяснение¹³.

Эстрогены до менопаузы синтезируются яичниками, а после менопаузы – другими тканями (жировая ткань, мозговая ткань, гипоталамус). Синтезированные эстрогены подвергаются реакциям детоксикации в печени (что делает молекулы безвредными для организма), после чего они выводятся с желчью. В кишечнике под действием микробиоты они расщепляются, после чего всасываются и циркулируют в кровотоке. В результате этого процесса, на который влияет состав микробиоты, метаболиты гормона с различной эстрогенной активностью поступают обратно в кровоток. Похоже, что риск развития рака молочной железы зависит, по крайней мере частично, от природы и соотношения метаболитов и эстрогенов.

Бактериальные гены обуславливают процесс расщепления главным образом за счет фермента, участвующего в распаде сложных сахаров, активность которого можно изменять диетой и кишечной микробиотой. Таким образом, ингибирование данного фермента способствует уменьшению уровня эстрогенов, поступающих обратно в кровоток, и снижению риска развития рака молочной железы. Эта гипотеза в настоящее время проверяется на мышах группой американских ученых.

Микробиота молочной железы

Некоторым исследователям также удалось выделить микробиоту молочной железы. Оказалось, что состав микробиоты, а именно обилие или недостаток некоторых бактериальных семейств, отличается в зависимости от наличия рака молочной железы. Схожие данные были обнаружены другими исследователями в отношении кишечной микробиоты, однако микробная вариативность в данном случае зависела от стадии ракового процесса.

Нарушение равновесия кишечной микробиоты (дисбиоз) как пусковой механизм развития рака молочной железы представляет собой новое направление для серьезного исследования.

Связана ли между собой микробиота разных органов и систем организма?

В настоящее время эти предположения указывают направление для перспективных исследований. Дальнейшие исследования должны быть нацелены на изучение взаимосвязи между микробиотой разных органов и систем, а также на изучение особенностей совместного формирования среды, способствующей развитию рака молочной железы.

¹³ Мани С. Микробиота и рак молочной железы. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 151: 217–229. ИЦО: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.004. Электронная публикация 31 августа 2017 г. PubMedPMID: 29096895

В ЦИФРАХ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

54 000

новых случаев во Франции ежегодно
(Источник: INCa, Santé Publique France)

Каждый четвертый случай заболевания раком

во всем мире
(Источник: IARC | OMS)

571 000

смертей в мире ежегодно
(Источник: IARC | OMS)



Профессор Лоренс Зитфогель является руководителем лаборатории иммунологии опухолей и иммунотерапии рака, объединенный исследовательский центр (ФНИЗ-МИ, Густав Русси, университет Париж-юг). Совместно со своей командой она установила, что микробиота влияет на эффективность лечения рака.

Каковы механизмы влияния микробиоты на эффективность химиотерапии и иммунотерапии?

Мы установили, что химиотерапия повышает проницаемость кишечной стенки, которая способствует проникновению бактерий в иммунную систему. Несмотря на то, что данный недостаток является причиной многих нежелательных последствий (тошнота, диарея, рвота), он парадоксальным образом очень полезен, так как при этом происходит стимуляция иммунной системы и повышение эффективности противоопухолевого препарата.

Целью иммунотерапии является мобилизация иммунной системы для борьбы с опухолями, и ее успех, скорее всего, также обусловлен кишечной микробиотой, которая влияет на три главных механизма:

- ❖ состав микробиоты влияет на распределение лимфоцитов (белые кровяные тельца) в желудочно-кишечном тракте, воздействуя при этом на внутренние защитные силы;

- ❖ ряд продуктов жизнедеятельности микробиоты способен активировать иммунную систему, однако этот факт еще следует доказать;

- ❖ микробиота активирует механизмы восстановления кишечного барьера, что способствует эффективности лечения.

Каким образом эти открытия помогут справиться с раком, подвергающимся химиотерапии и иммунотерапии?

Пробиотики, используемые в качестве дополнения к существующему арсеналу лечения (хирургия, радиотерапия, химиотерапия, гормональная терапия, иммунотерапия), могут стать шестым видом лечебного воздействия на рак.



При отсутствии инфекции мы избегаем назначения антибиотиков с профилактической целью (профилактическое лечение), тогда как при наличии инфекции мы отсрочим иммунотерапию. Нашей целью является идентифика-

плантация микробиоты здорового человека в кишечный тракт больного). Эти бактерии, названные «онкомикробами», сами по себе не способны повысить эффективность химиотерапии или иммунотерапии.

“ ПРОБИОТИКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНЕНИЯ, МОГУТ СТАТЬ ШЕСТЫМ ВИДОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РАК ”

ция пациентов с кишечным дисбиозом и восстановление их микробиоты до начала иммунотерапии и химиотерапии.

Какие научные направления в настоящее время нацелены на решение вопроса о формировании кишечной микробиоты?

Главными направлениями исследований по восстановлению кишечной микробиоты считаются назначение пробиотиков и трансплантация фекальной микробиоты (транс-

Необходимо подготовить организм пациента с дисбиозом к положительному восприятию иммуномодулирующей терапии. Все большее число биотехнологических компаний предпринимает попытки создать «противораковые» пробиотики. Однако только междисциплинарное изучение с последующими крупными клиническими исследованиями позволит определить «дружелюбные» бактерии и оценить их эффективность на фоне химиотерапии и иммунотерапии. В обозримом будущем нас ждет успех.



ВЕБ-САЙТ

bmi.biocodex.ru

BIOCODEX 
Microbiota Institute