

The background features a dark blue, swirling vortex-like pattern. Numerous spherical particles of varying sizes, each covered in smaller, lighter blue spheres, are scattered throughout the scene, creating a sense of depth and movement. Two horizontal pink lines are positioned above and below the main title text.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И **ИММУННАЯ ЗАЩИТА**

BIOCODEX

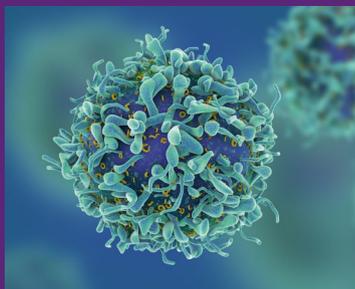
Microbiota Institute



Микробиота кишечника, которую в научной литературе нередко называют «новым органом», может также влиять на иммунитет.

Роль этой неожиданной функции в нормальной и патологической физиологии человеческого организма может быть значительной: сахарный диабет 1-го типа, хронические воспалительные заболевания кишечника, реакция отторжения трансплантата, и даже профилактика некоторых инфекций... Может ли микробиота кишечника стать «новым иммунным органом»?

СОДЕРЖАНИЕ



1

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Микробиота кишечника –
первый бастион на пути
агрессоров
Стр. 5

Роль микробиоты кишечника
в иммунной регуляции
Стр. 6

ИНТЕРВЬЮ ЭКСПЕРТА
Проф. Патрис Дебре Стр. 14



2

АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПАТОЛОГИИ

Сахарный диабет 1-го типа
Стр. 8

Хронические
воспалительные
заболевания кишечника
Стр. 9

Пересадка стволовых
клеток и отторжение
трансплантата
Стр. 10

Респираторные инфекции
Стр. 11

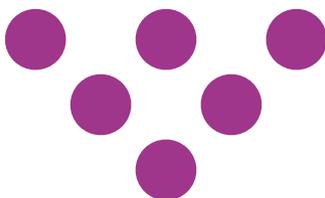


3

КАКОВО ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОДУЛЯЦИИ МИКРОБИОТЫ?

Профилактика
риска отторжения
трансплантата
Стр. 12

Стимуляция
врожденного
и адаптивного иммунного
ответа
Стр. 13

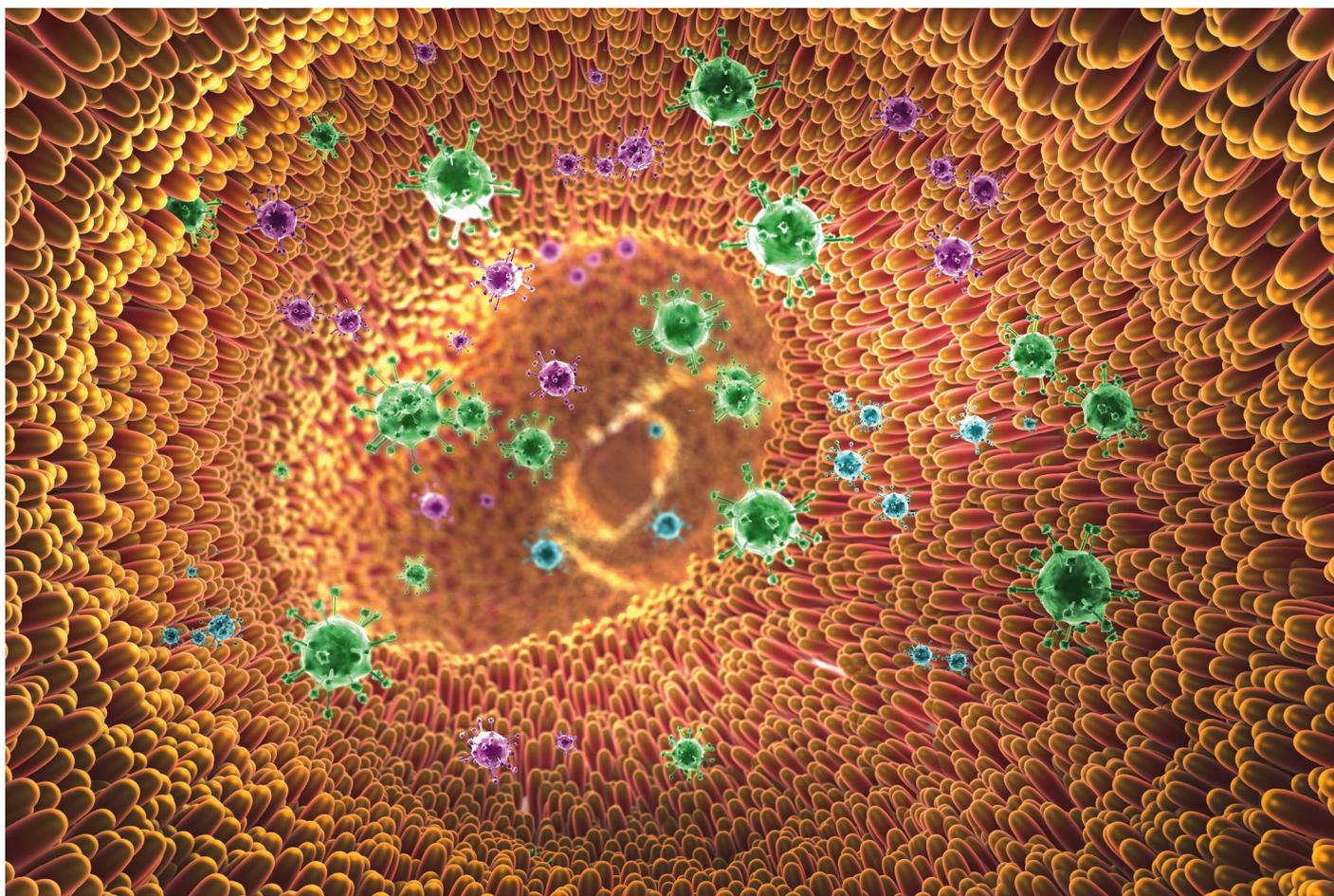


1



РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Как известно, иммунная система в раннем возрасте является «необученной» и постоянно развивается, реагируя на последующие контакты с антигенами. Теперь мы узнали, что ее структурному становлению помогает кишечная микробиота, которая присутствует с самого начала ее развития и никогда не исчезает. Этот баланс основан на сложных взаимодействиях. Он развивается на раннем этапе и позволяет сосуществовать всем участникам.



Просвет кишечника

Микробиота кишечника – первый бастион на пути агрессоров

Эпителиальный барьер – это место контакта между иммунной системой и кишечной микробиотой и ключевой участок, где происходит подлинный диалог между иммунитетом хозяина и бактериями.



Содержащая 10^{14} микроорганизмов кишечная микробиота могла бы быстро захватить организм хозяина, если бы в процессе эволюции человека не было установлено мирное сосуществование. Кишечный барьер является основным компонентом, обеспечивающим это сосуществование: эпителиальные клетки кишечника выделяют густую слизь, из которой бактерии в просвете кишечника получают питательные ресурсы, не имея возможности пересечь этот барьер в условиях отсутствия патологии.

МНОГОФАКТОРНЫЙ БАЛАНС

Постоянный обмен между хозяином и микробиотой представляется ключевым фактором физиологического баланса кишечного иммунитета. В ворсинках и криптах тонкой кишки связывание бактерий с некоторыми рецепторами (NOD²) клеток Панета² приводит к выработке противомикробных пептидов, таких как лизоцим. Активация бактериями Toll-подобных рецепторов (TLR) на уровне мембран эпителиальных и лимфоидных клеток запускает привлечение фагоцитов, лимфоцитов

и дендритных клеток (клетки врожденного иммунитета), находящихся в субэпителиальном слое. Эта активация происходит по сигнальному пути ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B), который регулируется короткоцепочечными жирными кислотами (КЦЖК), производимыми некоторыми бактериальными штаммами, и выработкой хемокинов и цитокинов³. Таким образом, достигается баланс между целостностью слизистой оболочки кишечника, бактериальной активацией иммунной защиты и регуляцией ответов самой микробиоты. Повреждение хотя бы одного из этих звеньев цепи приводит к хроническим воспалительным процессам.

СПОСОБ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И КОРМЛЕНИЕ РЕБЕНКА – ДВА КЛЮЧЕВЫХ ФАКТОРА

У детей, появившихся на свет с помощью кесарева сечения, содержание В-лимфоцитов выше, чем у тех, кто родился через родовые пути, что является признаком более активного иммунитета уже в неонатальный период⁴. Материнское молоко также способствует формированию естественной защиты и созреванию кишечника благодаря своему составу и является источником лизоцима, иммуноглобулинов А (антител на поверхности слизистой оболочки кишечника), каппа-казеина (продукты распада которого могут конкурировать с патогенами за рецепторы эпителиальных клеток кишечника у детей, находящихся на грудном вскармливании), лактоферрина, продукт распада которого, лактоферрицин, является противомикробным пептидом, обладающим бактериостатическим и бактерицидным действием. Кроме того, оно содержит около 10^9 бактерий/л, а также фруктан – пребиотик, способствующий развитию лакто- и бифидобактерий. Что касается детских смесей, они способствуют более активному размножению энтерококков и энтеробактерий⁵.

¹ Нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации 2

² Эпителиальные клетки, расположенные на дне крипт тонкой кишки и задействованные в иммунной защите желудочно-кишечного тракта.

³ Gaboriau-Routhiau V et al. *Microbiote intestinale et développement du système immunitaire*. Médecine/Science. 2016

⁴ Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. *The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view*. Cell (2012) 148(6):1258–70. doi:10.1016/j.cell.2012.01.035
Cited in Lazar V et al. *Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer*. Frontiers in Immunology. 15 August 2018

⁵ Lazar V et al. *Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer*. Frontiers in Immunology. 15 August 2018

Участвуя в регуляции врожденных и адаптивных иммунных ответов, микробиота кишечника становится одним из столпов защитных механизмов, особенно благодаря наличию специфических бактерий, называемых «сегментированные филаментные (нитчатые) бактерии» (СФБ)³. Микробиота способна воздействовать на иммунитет, а сама иммунная система в свою очередь может регулировать состав и разнообразие микробиоты.

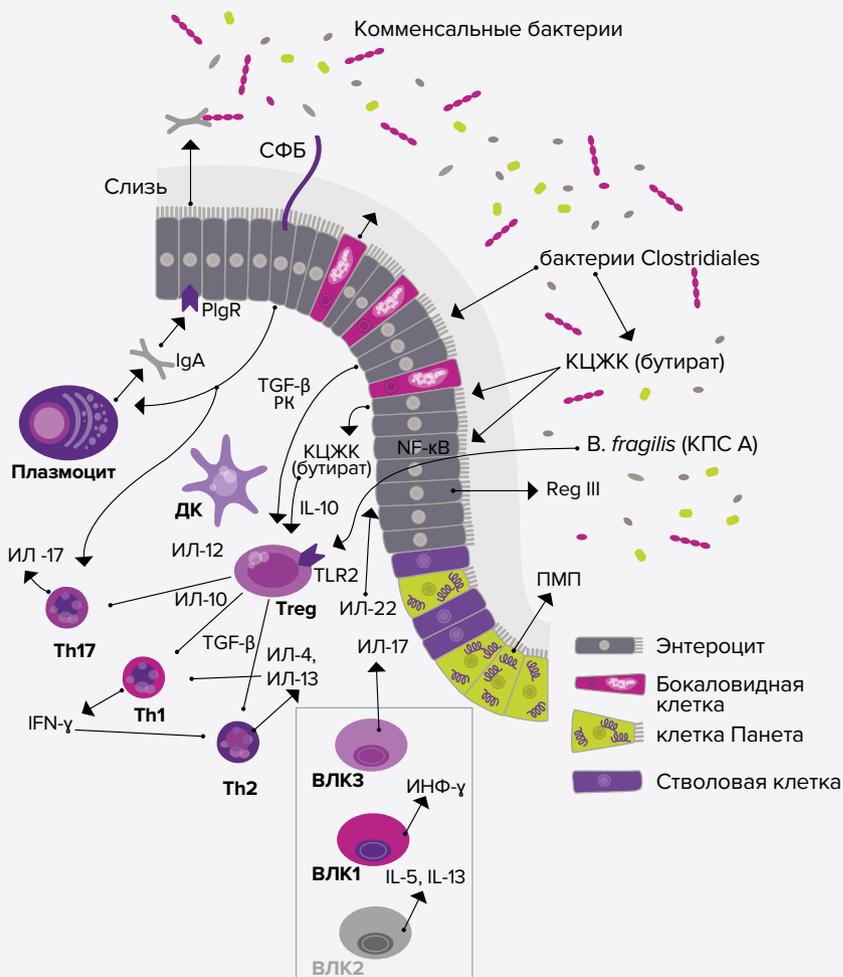
Роль микробиоты кишечника в иммунной регуляции^{3,5}

Врожденные лимфоидные клетки (ВЛК) представляют собой тип специализированных врожденных иммунных клеток. Они относятся к группе лимфоцитов, не имеющих антигенспецифических рецепторов⁶, и были недавно выделены и распределены на три группы в зависимости от типа секретируемых цитокинов: ВЛК1, которые продуцируют гамма-интерферон (ИФН-γ) и являются аналогами Т-хелперов 1 (Th1); ВЛК2, являющи-

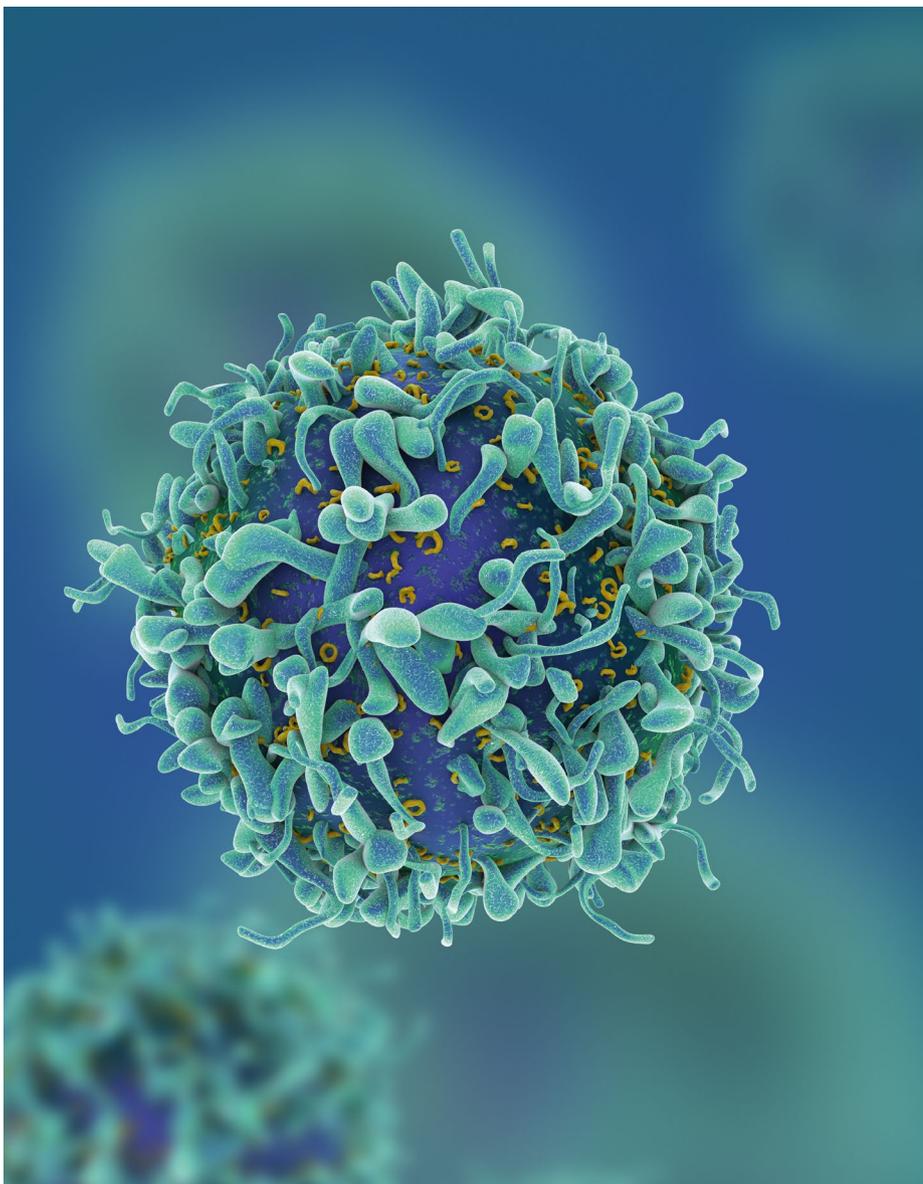
еся аналогами Th2 (ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13); и ВЛК3 – аналоги Th17 (ИЛ-17, ИЛ-22). Активно проводящиеся в настоящее время исследования микробиоты и ВЛК также показывают, что микробиота, очевидно, необходима для формирования и функционирования ВЛК, особенно 3-й группы ВЛК. ВЛК 3-й группы являются основным кишечным источником ИЛ-22, цитокина, который играет ключевую роль в выработке противомикробных белков⁶.

РИС. 1: ДИАЛОГ МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА И ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ⁶

СФБ – сегментированные филаментные бактерии
 КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
 КПСА – капсульный полисахарид А
 АПМП – противомикробный пептид
 PlgR – рецептор полимерного иммуноглобулина
 Ig – иммуноглобулин
 TGF – трансформирующий фактор роста
 РК – ретиноевая кислота
 ИЛ – интерлейкин
 ДК – дендритная клетка
 Th – Т-хелперная клетка
 ИФН – интерферон
 ВЛК – врожденная лимфоидная клетка
 NF-κB – ядерный фактор «каппа-би»
 Reg III – регенерирующие островковые гены III
 Treg – регуляторная Т-клетка



⁶ Marteau P, Dore J. *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*, chapitre "microbiote intestinal et système immunitaire". John Libbey Eurotext. 2017



Т-клетка

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

Микробиота кишечника также является основой для активации адаптивного ответа. На уровне Т-клеток она индуцирует созревание наивных Т-клеток и их преобразование в клетки, продуцирующие ИЛ-17 (Th17), которые стимулируют выработку противомикробных пептидов эпителием кишечника. Также она способствует синтезу некоторых CD4⁺ регуляторных Т-клеток (Treg), которые оказывают противовоспалительное действие.

Наконец, она способствует формированию вторичных лимфоидных тканей в кишечнике, где находится «депо» Т-клеток. Что касается В-клеток, микробиота кишечника посредством ИЛ-17 обеспечивает проникновение продуцируемого В-клетками секреторного иммуноглобулина А через слизистую оболочку кишечника в его просвет для нейтрализации вредных токсинов и бактерий.

ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

СЕГМЕНТИРОВАННЫЕ ФИЛАМЕНТНЫЕ БАКТЕРИИ (СФБ)

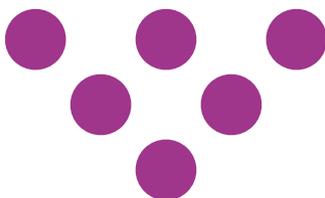
Это комменсальные бактерии (отряд *Clostridiales*), ранее выделенные у позвоночных животных и обнаруженные у людей благодаря молекулярным исследованиям.

Они необходимы для созревания кишечного и легочного иммунного барьера и стимулируют выработку иммуноглобулина А и активацию провоспалительных и регуляторных Т-клеток.

Они оказывают защитное действие при сахарном диабете 1-го типа (мышинная модель с диабетом без ожирения [NOD]), пневмонии, вызванной метициллин-резистентным золотистым стафилококком (МРЗС), а также некоторых бактериальных (*Citrobacter rodentium*) и паразитарных (*Entamoeba histolytica*) инфекциях.

Они могут оказывать неблагоприятное воздействие, способствуя развитию аутоиммунных заболеваний в моделях аутоиммунного энцефалита и артрита.

Сочетание мощного ответа иммуноглобулина А с провоспалительным (Th17) и противовоспалительным (Treg) ответом Т-клеток создает состояние физиологического воспаления, регулируемого микробиотой кишечника^{3,5}.



2

—

АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПАТОЛОГИИ

Микробиота кишечника находится в центре иммунных механизмов и становится основным показателем развития заболеваний с выраженным иммунным и воспалительным компонентами. Это относится, например, к сахарному диабету 1-го типа, хроническим воспалительным заболеваниям кишечника (ХВЗК) и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у пациентов после пересадки гемопоэтических стволовых клеток. Эти патологии, судя по всему, имеют общие механизмы: повышенную проницаемость кишечника и нарушенный гомеостаз между здоровой стимуляцией со стороны комменсальных бактерий и умеренным ответом иммунных клеток. Как только этот баланс нарушается, запускается воспалительный процесс. Все это – потенциальные направления исследований с целью улучшения или коррекции некоторых моделей в питании и терапии.

Сахарный диабет 1-го типа⁵

Хотя давно известно, что разрушение бета-клеток поджелудочной железы связано с аутоиммунными реакциями, участие кишечной микробиоты в этом процессе выявили лишь недавно. Это может стать поворотным моментом в плане применения инсулиновой терапии, которая в настоящее время является стандартом лечения сахарного диабета 1-го типа.



Исследования на людях пока не дали нам четкого понимания причинно-следственной связи между микробиотой и иммунной системой. Тем не менее некоторые исследования показали, что по разнообразию и составу микробиота кишечника отличается у здоровых людей и у больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) или находящихся в группе риска. Согласно одной из выдвинутых гипотез, усиливается проницаемость кишечника, и в результате в крови повышается содержание макромолекул, поступающих из пищи, и ЛПС (липополисахаридов, фрагментов клеточных стенок грамотрицательных бактерий). Из-за нарушения слизистого барьера эти бактериальные фрагменты, очевидно, приводят к высвобождению провоспалительных цитокинов и разрушению бета-клеток поджелудочной железы⁵.

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ

Гормоны и микробиота кишечника могут быть связаны с аутоиммунными заболеваниями и влиять на иммунный ответ. Микробиота кишечника также может быть источником защитного эффекта тестостерона, который наблюдается у самцов NOD-мышей⁷ (самки NOD-мышей заболевают диабетом чаще, чем самцы). В результате у молодых самок NOD-мышей после трансплантации микробиоты от взрослого самца снижается риск развития СД1. Половые гормоны и некоторые штаммы бактерий могут действовать сообща посредством цитокинов (ИФН- γ и ИЛ-1 β), которые оказывают регулирующее действие на им-

мунитет, сдерживая тем самым гибель бета-клеток поджелудочной железы⁸.

ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ

Некоторые корреляции между питанием и СД1 также могут быть обусловлены микробиотой⁸. Например, лишение мышей глютена приводит среди прочего к повышению уровня Treg и бактерий *Akkermansia*, которые обычно полезны для метаболизма. Возможно, безглютеновая диета играет определенную роль в опосредовании функций бета-клеток поджелудочной железы за счет изменения состава кишечной микробиоты: это

может влиять на заболеваемость СД1. Кроме того, потребление микроэлементов также может играть роль в этом процессе: ретиноевая кислота, производная витамина А, по-видимому, оказывает защитное действие в отношении данного заболевания. Ингибируя дифференцировку провоспалительных Th17 под влиянием ИЛ-6 и стимулируя дифференцировку противовоспалительных регуляторных Т-клеток, она может помочь снизить риск заболевания. Как и при сахарном диабете 2-го типа, у мышей, получающих корм с высоким содержанием жиров, наблюдается провоспалительное состояние⁹.

Хронические воспалительные заболевания кишечника

Недавние исследования взаимодействия иммунитета с микробиотой пролили новый свет на сложную этиологию хронических воспалительных заболеваний кишечника. Благодаря животным моделям было описано несколько механизмов и определены варианты генетической предрасположенности. Но многие факторы остаются неизвестными, особенно те, которые провоцируют данные заболевания.

В настоящее время доказано, что дисбиоз и ХВЗК идут рука об руку. Более тонкая или поврежденная слизистая оболочка кишечника благоприятствует проникновению патогенных бактерий в эпителий, мобилизации клеток врожденного иммунитета (макрофагов и моноцитов) и выработке ФНО- α , что вызывает хроническое воспалительное состояние. Толерантность к комменсальным бактериям нарушается, что приводит к поддержанию или даже усугублению дисбиоза и, как следствие, к устойчивости воспалительных процессов. Доказательством служит тот факт, что у безбактериальных животных моделей ХВЗК не развивается спонтанно.

НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Базовые взаимодействия между иммунитетом и кишечной микробиотой описаны на мышиных моделях: присутствие бактерий из семейства *Lachnospiraceae*, очевидно, способствует инфильтрации эпителия провоспалительными моноцитами и макрофагами, а введение ванкомицина улучшает ситуацию. Кроме того, бактерии в толстой кишке, продуцирующие перекись водорода, могут вызывать окислительный стресс, негативно влияющий на слизистую оболочку кишечника. У мышиной модели язвенного колита заселение кишечника микробиотой человека с низким содержанием Firmicutes привело к выработке



⁷ С диабетом без ожирения (не относится к нуклеотидсвязывающему домену олигомеризации 2). Часто используемая модель при СД1, рожденная от линии мышей, выведенной в Японии в 1980 году, у молодых особей которой спонтанно развиваются симптомы, имитирующие СД1 человека (глюкозурия, потеря массы...). <http://www.animalresearch.info/fr/avances-medicales/maladies-et-recherche/le-diabete/>

⁸ Han H et al. *Gut Microbiota and Type 1 Diabetes*. Int J Mol Sci. 2018 Mar 27

⁹ 72 % кукурузного масла, полиненасыщенные и мононенасыщенные жиры, бекон, насыщенные жиры, 28 % белков и отсутствие углеводов

провоспалительных клеток Th17. Аналогичные результаты были получены при болезни Крона: у мышей, которым подсадили микробиоту больного, наблюдалась активация провоспалительных ответов в отличие от мышей, которым подсадили микробиоту от других здоровых мышей/доноров. Наконец, у испытуемых с ХВЗК численность *Faecalibacterium prausnitzii* сокращается⁵. Этот многочисленный вид фекальной микробиоты у здоровых людей (от 5 до 20 %) продуцирует бутират, обладает противовоспалительными свойствами благодаря части своей микробной противовоспалительной молекулы (МПМ) и необходим для хорошего функционирования клеток кишечника¹⁰.

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИКИ

Варианты генетической предрасположенности, включая дисфункцию врожденного иммунного ответа, также описаны. Например, мутации генов, связанных с аутофагией или идентификацией грибов дендритными клетками, очевидно, создают предрасположенность к болезни Крона. При этой патологии мутация гена, кодирующего белок NOD2, открывает еще одно направление для исследований: этот внутриклеточный рецептор кишечных клеток врожденного иммунитета способен связывать многие бактериальные компоненты (пептидогликан, флагеллин...) и активировать воспалительный иммунный каскад.

Однако дезактивации только лишь гена NOD2 недостаточно для спонтанного начала заболевания у грызунов. Это говорит о том, что комменсальные бактерии играют совместную роль. Влияние этой мутации в животных моделях отличается: в модели химически индуцированного колита мутация белка NOD2 играет защитную роль. Итак, остается неизменным вопрос: является ли воспаление причиной или следствием дисбиоза? Исследователи пока не пришли к однозначному выводу.

Пересадка стволовых клеток и отторжение трансплантата

Было бы желательно пересмотреть антибиотикопрофилактику при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), поскольку такое лечение приводит к дисбиозу кишечника, усиливая негативное влияние реакции «трансплантат против хозяина».



Антибиотикопрофилактика перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является обычной практикой в онкогематологии. Ее целью является предупреждение бактериальных инфекций, связанных с лучевой и химиотерапией, которые серьезно вредят эпителию кишечника. Тем не менее эта практика, как полагают, повышает уровень осложнений и смертности в связи с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), при которой Т-клетки донора оборачиваются против эпителиальных клеток реципиента – главным образом клеток кожи, печени и желудочно-кишечного тракта. Убивая комменсальные бактерии, антибиотики снижают устойчивость кишечника реципиента к колонизации. Кроме того, считается, что они способствуют появлению антибиотикорезистентных бактерий^{12,13}.

¹⁰ Marteau P, Doré J, Seksik P. Microbiote et MICI. POST'U (2018)

¹¹ Goethel A et al. *The interplay between microbes and the immune response in inflammatory bowel disease.* J Physiol. 2018 Sep

¹² Noor F et al. *The Gut Microbiota and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Challenges and Potentials.* J Innate Immun. 2018 Oct

¹³ Laterza L et al. *The Gut Microbiota and Immune System Relationship in Human Graft-versus-Host Disease.* Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016 May 1

НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ СОКРАЩЕНИЯ РАЗНООБРАЗИЯ БАКТЕРИЙ

Применение антибиотиков также приводит к дисбиозу кишечника с сокращением бактериального разнообразия, характеризующегося в некоторых случаях пролиферацией одного таксона, например *Enterococcus* в ущерб другим бактериям, включая *Faecalibacterium* spp. и *Ruminococcus* spp. (оба вида принадлежат к отряду Clostridiales)¹³. Это оказывает негативное влияние, поскольку данные виды производят бутират, соединение, способное вызывать размножение и дифференцировку регуляторных Т-клеток, которые могут уменьшать воспаление, обусловленное Т-клетками донора. Как следствие, сокращение численности этих видов может провоцировать воспаление. Точно так же присутствие *Blautia* (Clostridiales), как представляется, ассо-

циируется с более низкой смертностью от РТПХ. В сочетании с иммунодепрессантами и цитотоксическими лекарственными препаратами антибиотики могут повышать риск бактериальной транслокации и, следовательно, распространения патогенов в различные органы, подверженные РТПХ¹³.

ДВИЖЕНИЕ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МИКРОБИОТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ?

Составление микробного профиля в реальном времени позволит снизить потенциальное пагубное влияние антибиотикопрофилактики. Возможность определения снижения количества бактерий Clostridiales или сокращения разнообразия микробиоты кишечника реципиента поможет выявлять пациентов с высоким риском и адаптировать лече-

ние (применять антибиотики более узкого спектра, про- или пребиотики или даже непосредственно добавки КЦЖК, трансплантацию фекальной микробиоты и т. п.). Составление бактериального профиля также может оказаться полезным на этапе последующего наблюдения с точки зрения профилактики риска обострения, особенно это относится к анализу на наличие Enterobacteriaceae в стуле (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) для предупреждения бактериемии, вызванной *Enterobacter*. Необходимо также учитывать состояние микробиоты кишечника донора, поскольку при низком содержании *Bacteroides* и *Parabacteroides*, как правило, бывает низкая концентрация КЦЖК. Все это – перспективные направления, которые могут помочь улучшить прогноз для пациентов при аллогенной ТГСК¹².

Респираторные инфекции

Микробиота влияет на устойчивость к респираторным инфекциям, однако этот механизм пока слабо изучен. Недавнее исследование показало, что у мышей-гнотобиотов¹⁴ микробиоты кишечника и органов дыхания задействованы в иммунном ответе в борьбе с вирусными и бактериальными инфекциями верхних дыхательных путей (в данном случае вызванными *Streptococcus pneumoniae* или *Klebsiella pneumoniae*).

NOD-подобные рецепторы клеток врожденного иммунитета активируются комменсальными бактериями микробиоты, в том числе *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis* в верхних дыхательных путях, а также *Lactobacillus reuteri*, *L. crispatus*, *Enterococcus faecalis* и *Clostridium orbiscindens* в желудочно-кишечном тракте. Это приводит к выработке ИЛ-17А, вероятно, посредством активации

клеток TH17 в кишечнике и лимфоцитов, естественных клеток-киллеров и альвеолярных макрофагов в дыхательных путях, что определяет устойчивость к легочным инфекциям за счет специфического механизма¹⁵.

ЗНАЧЕНИЕ ГМ-КСФ

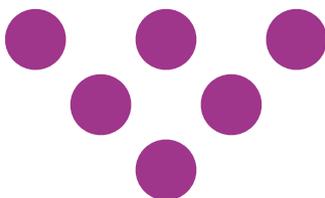
Затем ИЛ-17А воздействует на легкие, активируя гранулоцитарно-макрофа-



гальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), который в свою очередь активирует альвеолярные макрофаги посредством сигнального пути ERK (киназы, регулируемой внеклеточными сигналами), что позволяет нейтрализовать возбудителя за счет выработки активных форм кислорода (АФК). Причина, по которой задействуется этот специфический путь передачи сигнала ГМ-КСФ-ERK, остается неясной¹⁵.

¹⁴ Модели с упрощенной микробиотой (или даже носители одной бактерии (моноассоциированные животные)) либо носители частично инактивированных бактерий

¹⁵ Brown RL et al. *The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling*. Nat Commun. 2017 Nov 15



3



КАКОВО ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОДУЛЯЦИИ МИКРОБИОТЫ?

Вновь приобретенные знания о взаимодействии микробиоты и иммунитета открыли возможности для новых терапевтических подходов, основанных на питании и методах коррекции популяций комменсальных кишечных бактерий. Первичные испытания дали обнадеживающие результаты.

Профилактика риска отторжения трансплантата

Хотя применение пребиотиков или пробиотиков и трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) имеет ограничения у больных с ослабленным иммунитетом из-за повышенного инфекционного риска, оно может приносить значительную пользу больным, перенесшим ТГСК. Вместе с новыми методами анализа, характеристики и мониторинга микробиоты кишечника, применение этих подходов может положительно влиять на профилактику инфекций и снижать риск отторжения трансплантата.



В исследовании с участием 30 детей и подростков применение пробиотиков, особенно *Lactobacillus plantarum*, на этапе антибиотикопрофилактики или наблюдения после ТГСК позволило предупредить начало РТПХ в 70 % случаев, при этом без последующей бактериемии, ассоциированной с *L. Plantarum*¹³. Продолжаются и другие исследования по снижению частоты реакции отторжения трансплантата на фоне терапии *L. rhamnosus GG*.

Что касается ТФМ, ее безопасность и положительный эффект против инфекции *S. difficile* были недавно доказаны на небольших группах пациентов, перенесших ТГСК¹³: в одном исследовании ТФМ приве-

ла к ремиссии в 3 из 4 случаев, а в другом исследовании – к ослаблению симптомов РТПХ после нескольких пересадок. Микробиота пациентов, получавших антибиотики, которым проводили трансплантацию аутологичной фекальной микробиоты, восстанавливалась по прошествии чуть более 100 дней с момента ТГСК¹⁶. В связи с этим некоторые ученые предлагают выполнять ТФМ перед ТГСК у пациентов-носителей резистентных штаммов *S. Difficile*.

ПИТАНИЕ И ПРОБИОТИКИ

Короткоцепочечные жирные кислоты, такие как бутират, показали положительный эффект в отношении РТПХ. Они служат источником энергии, а также препятствуют апоптозу энтероцитов и обладают противовоспалительным действием, способствуя синтезу регуляторных Т-клеток. Наблюдалось благоприятное воздействие на слизистую оболочку кишечника других компонентов, метаболизируемых желудочно-кишечной микробиотой: производных индола, образующихся при ферментативном расщеплении крестовцветных (капуста, брокколи...), триптофана (молочные продукты, бананы¹⁷...), желчных кислот. Сочетание пищевых волокон, глутамина и олигосахаридов снизило уровень

осложнений и смертности среди 44 пациентов после трансплантации. В настоящее время продолжаются испытания в отношении пользы резистентного крахмала, пребиотика, способствующего выработке бутирата¹².

ДРУГИЕ ИННОВАЦИИ НА СТАДИИ РАЗРАБОТКИ

Арсенал терапевтических средств может также расширяться за счет таких инно-

ваций, как направленная антибиотикотерапия, целью которой является сдерживание разрушения пищеварительного барьера и появления бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (в настоящее время ведутся испытания антибиотиков на основе патоген-специфических антител и синтетических бактерий, конкурирующими с патогенами). Благодаря новым технологиям мы можем воссоздавать в лабораторных услови-

ях взаимодействия, которые происходят в желудочно-кишечной микробиоте в естественных условиях. Что касается инструментов составления бактериального профиля, они открывают путь к персонализированной медицине, адаптированной к микробиоте каждого пациента, для выбора наиболее подходящего протокола терапии¹².

Стимуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа

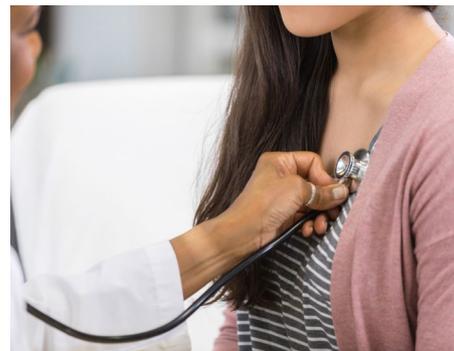
Некоторые исследования выявили возможность использования направленной модуляции кишечной микробиоты для профилактики респираторных инфекций. Некоторые штаммы, возможно, способны модулировать иммунную функцию и улучшать качество жизни. Таким образом, употребление некоторых пробиотиков и пребиотиков может способствовать повышению устойчивости к этому типу инфекций и снижению заболеваемости.

В 2011 году 198 студентов из кампуса Университета штата Массачусетс приняли участие в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором оценивали влияние пробиотиков в течение 3 недель при профилактике заболеваемости, связанной с инфекциями верхних дыхательных путей¹⁶. Эти инфекции часто возникают у молодых людей, которые могут находиться в состоянии стресса, мало спят и проживают в многолюдных общежитиях. В среднем добровольцы, получавшие ежедневную дозу *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium animalis* spp., болели на 2 дня меньше (при общей средней шестидневной продолжительности инфекционных респираторных заболеваний, возникавших в группе), а тяжесть симптомов у них была на 34% менее выраженной.

Таким образом, пробиотики улучшили качество их жизни и повысили устойчивость к воздействию респираторных патогенов из окружающей среды.

ИССЛЕДУЕМЫЕ СИНБИОТИКИ

В 2008 году группа итальянских ученых исследовала влияние синбиотиков (комбинации пребиотиков и пробиотиков) на здоровье кишечника (особенно в отношении вздутия живота и кишечного транзита) и устойчивость к респираторным инфекциям¹⁹. В течение 90 дней свыше 230 участников, разделенных на группы, получали различные комбинации пробиотиков (от 3 до 5 штаммов *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*), пребиотиков (фруктоолигосахаридов – ФОС) и/или лактоферрина, и/или галактоолигосахаридов (ГОС). У испытуемых, получав-



ших синбиотиков, отмечалась нормализация функций кишечника и повышалась устойчивость к респираторным инфекциям (снижение частоты, продолжительности и тяжести заболеваний). Лактоферрин не показал явную пользу в сравнении с ФОС или ГОС. Тем не менее комбинация из 5 штаммов пробиотиков с ФОС или ГОС, как представляется, уменьшает симптомы. ФОС, очевидно, работают в синергизме с бактериями, помогая тем заселять слизистую оболочку кишечника и оказывая иммуномодулирующее действие. По мнению исследователей, эта альтернатива может быть очень полезна для долговременной профилактики данного типа патологии, современные методы лечения которой сопряжены с побочными эффектами.

¹⁶ Taur Y et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci. Transl. Med.* 10, eaap9489 (2018)

¹⁷ https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=tryptophane_nu

¹⁸ Smith TJ et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG® and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr.* 2013 Jun

¹⁹ Pregliasco F et al. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep

ПРОФ. ПАТРИС ДЕБРЕ



Патрис Дебре – почетный профессор иммунологии в Университете Сорбонна и член Национальной медицинской академии Франции. Он возглавлял отделение иммунологии в больнице Питье-Сальпетриер (система государственных больниц Парижа) и руководил научно-исследовательскими подразделениями в Национальном центре научных исследований (CNRS) и в Национальном институте здравоохранения и медицинских исследований (INSERM). По его мнению, изучение микробиоты кишечника является ключом к лучшему пониманию многих заболеваний, особенно тех, которые связаны с иммунной системой.

ИММУННАЯ СИСТЕМА: КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА ЖИЗНЕННО ВАЖНА

К

ак сейчас обстоят дела с исследованиями взаимосвязи между иммунитетом и кишечной микробиотой?

Хотя о микробиоте известно со времен Луи Пастера, на протяжении длительного времени исследований в этой области не проводилось. Однако за последние двадцать лет удалось лучше ее изучить. Благодаря техническим инновациям (бактериальные культуры, метагеномика) более подробно были описаны характеристики бактерий желудочно-кишечного тракта, малодоступных ранее. Сейчас нам необходимо более точно установить их взаимодействие с защитными механизмами организма, а именно - каким образом микробиом человека участвует в становлении иммунной системы, что в свою очередь влияет на гетерогенность патогенов. Первостепенное значение имеет концепция «моделирования» (или регуляции кишечных бактерий за счет продукции иммуноглобулина А в желудочно-кишечном тракте). Это направление исследований пока недостаточно развито, но должно стать стратегически важным в ближайшие годы. Взаимодействие между кишечной микробиотой и иммунитетом – это поистине переворот в системе представлений, и его результатам и исследованиям еще не отведено полагающееся по праву место.

**«Взаимодействие между
кишечной микробиотой
и иммунитетом – это поистине
переворот в системе
представлений»**

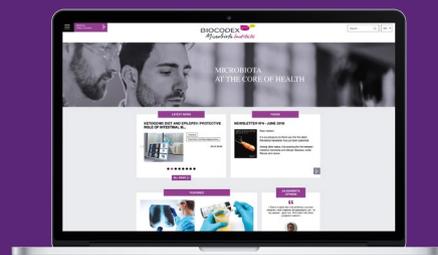
Знаем ли мы все болезни, обусловленные этим взаимодействием?

Их много. Среди заболеваний, связанных с иммунной системой, не в порядке иерархии, логично выделить аутоиммунные заболевания и аллергии, которые характеризуются нарушением иммунологической толерантности. Онкологические заболевания характеризуются воспалительными процессами и нарушением физиологического баланса между бактериальными популяциями (дисбиозом).

Относительно роли иммунной системы следует также сказать об ожирении и метаболических нарушениях: выявлены воспалительные процессы в жировой ткани, связанные с бактериями. Стоит также упомянуть и о психоневрологических заболеваниях: необходимы дальнейшие исследования относительно механизмов выработки в кишечнике серотонина, который транспортируется в мозг по блуждающему нерву, хотя связь с нарушениями иммунитета не очевидна. Также следует сказать и об аутизме: хотя связь заболевания с микробиотой кишечника изучена не до конца, в нескольких исследованиях уже выдвигались такие предположения. Для подтверждения гипотезы должны быть представлены убедительные механизмы.

Модуляция микробиоты кишечника – может ли такой подход вскоре стать стандартной клинической практикой?

Одним из возможных вариантов может быть устранение дисбиоза или коррекция кишечной флоры с помощью пробиотиков второго поколения, которые обладают более направленным действием в зависимости от дисбиоза по сравнению с пробиотиками первого поколения. Трансплантация фекальной микробиоты остается трудной задачей ввиду отсутствия стандартизации в отношении протокола, сбора проб и условий хранения. Модуляцию кишечной микробиоты следует рассматривать скорее как вспомогательный метод лечения. Например, было бы немыслимо проводить лечение онкобольных без противораковой терапии, несмотря на то, что продемонстрирована связь между отдельными бактериальными популяциями и некоторыми формами рака. Необходимо проводить стандартизированные тесты, чтобы определять, какие популяции следует наращивать, а какие уничтожать. Во второй фазе важно подтвердить эффективность производимых изменений и обеспечить устойчивую колонизацию. Прежде чем делать какие-либо выводы, мы должны дать время исследователям, чтобы увидеть динамику.



Заходите также
на наш сайт
bmi.biocodex.ru





BIOCODEX 
Microbiota Institute

bmi.biocodex.ru