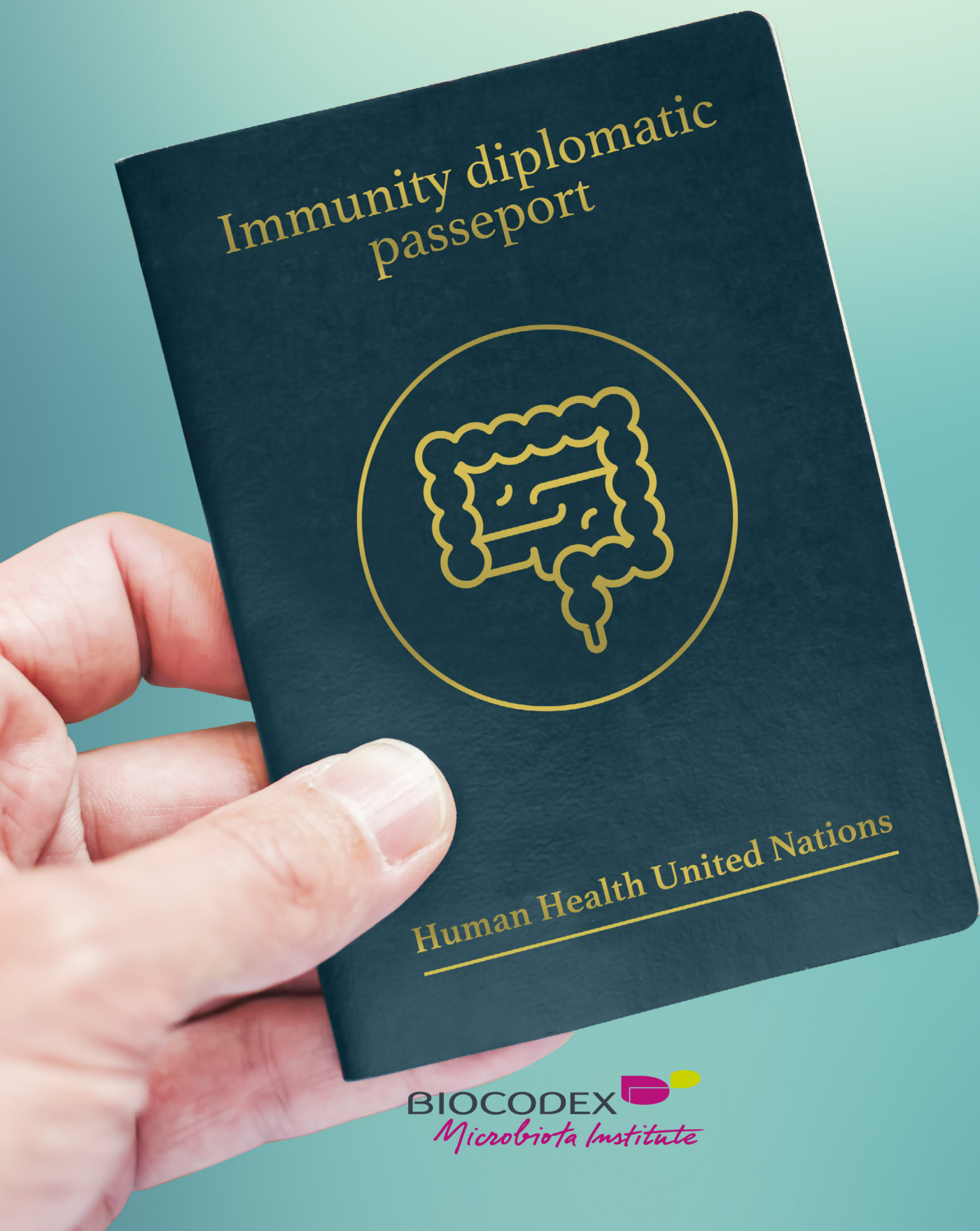


МИКРОБИОТА

дипломатический иммунитет?



РЕЗЮМЕ

- 3** ПЕРВЫЕ ШАГИ К ПОНИМАНИЮ СЛОЖНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ между микробиотой и иммунной системой
- 4** КИШЕЧНИК МЛАДЕНЦА — фундамент иммунитета
- 6** ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ МИКРОБИОТЫ и созревание иммунной системы в раннем возрасте
- 9** КАК ИЗБАВИТЬСЯ ОТ ВОСПАЛЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА с помощью диеты
- 10** Микробиота кишечника влияет на **ИММУННУЮ СИСТЕМУ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**
- 14** **ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ** на иммунные функции кожи и развитие атопического дерматита
- 16** САМОЕ ГЛАВНОЕ

АВТОРЫ



Доктор Брюс Уэлланс (Bruce Vallance), PhD, профессор, председатель фонда C.H.I.L.D. в области детской гастроэнтерологии, директор отделения микробиома Gut4Health факультета педиатрии Университета Британской Колумбии, Ванкувер, Канада, специалист в области микробиома кишечника, бактериальных патогенов и воспалительных заболеваний кишечника.



Доктор Трэвис де Вульф (Travis J. De Wolfe), PhD, научный сотрудник кафедры педиатрии Университета Британской Колумбии, Ванкувер, Канада, изучает роль микробиома кишечника в формировании восприимчивости к желудочно-кишечным инфекциям, включая воспалительные заболевания кишечника и инфекции, вызванные *Clostridioides difficile*.



Доктор Ларисса Селиберто (Larissa Celiberto), PhD, научный сотрудник кафедры педиатрии Университета Британской Колумбии, Ванкувер, Канада, специалист по работе с биологическими моделями воспалительных заболеваний кишечника, изучает влияние кишечной слизи, компонентов пищи и пробиотических бактерий на микробиом кишечника.



Доктор Джинелл Хили (Genelle Healey), PhD, научный сотрудник кафедры педиатрии Университета Британской Колумбии, Ванкувер, Канада, специалист в области модулирования микробиома кишечника с помощью клетчатки при иммуноопосредованных заболеваниях.



Доктор Паскаль Лавуа (Pascal Lavoie), MD, PhD, доцент кафедры педиатрии Университета Британской Колумбии, Ванкувер, Канада, эксперт по вопросам развития младенцев и новорожденных, специалист по иммунной системе и ее нарушениям.



Доктор Деанна Гибсон (Deanna Gibson), PhD, доцент кафедры биологии факультета естественных наук им. И. К. Барбера в Университете Британской Колумбии, кампус Окаган. Изучает особенности развития микробиома и иммунной системы кишечника в ответ на различные факторы внешней среды (например, питание). Доктор Гибсон принимает активное участие в поиске способов лечения ВЗК.



Брижит Дрено (Brigitte Dréno), профессор дерматологии, руководитель отдела дерматоонкологии, председатель Федерации онкологии, директор отдела клеточной и генной терапии в университетской больнице Нанта, Франция, заместитель декана медицинского факультета университета, президент совета по дерматологии Национального университета. Ее научные интересы включают злокачественные новообразования кожи, трансляционные исследования, разработку лекарственных и иммунологических препаратов, нежелательные явления со стороны кожи и противоопухолевые препараты, а также микробиом кожи и хронические воспалительные заболевания.

ПЕРВЫЕ ШАГИ К ПОНИМАНИЮ СЛОЖНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ между микробиотой и иммунной системой

(Доктор Брюс Уэлланс)



В нашем организме живут триллионы бактерий, которые вместе с вирусами, грибами и другими организмами составляют микробиоту. Эти микробы играют важную роль в укреплении нашего здоровья и снижении восприимчивости к болезням, влияя на различные аспекты нашей повседневной жизни. Например, метаболическая активность кишечной микробиоты определяет токсичность некоторых лекарственных препаратов, таких как ацетаминофен, для нашей печени¹. Определенные составляющие микробиоты также могут меняться и развиваться в ответ на потребление новых источников углеводов, позволяя нам переваривать такие продукты, как, например, суши^{1,2}, или производить важные защитные химические вещества, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)³. Другие микроорганизмы избирательно влияют на развитие иммунной системы, которая становится реактивной или толерантной к инвазивным патогенам, что определяет у нас риск возникновения тяжелых инфекций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)⁴. **Первые 1000 дней (т. е. от момента зачатия до 2 лет) жизни — это критический период роста и развития детей, когда любое вмешательство в развитие и созревание микробиоты их кишечника может потенциально привести к негативным последствиям для здоровья⁵.** Хотя ученые доказали важность микробиоты для поддержания здоровья человека, мы только начинаем разбираться в сложной взаимосвязи микробиоты и иммунитета.

1. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Aug 25;106(34):14728-33. 2. Hehemann JH, Kelly AG, Pudlo NA, et al. Bacteria of the human gut microbiome catabolize red seaweed glycans with carbohydrate-active enzyme updates from extrinsic microbes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Nov 27;109(48):19786-91. 3. Yang W, Yu T, Huang X, et al. Intestinal microbiota-derived short chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun*. 2020 Sep 8;11(1):4457. 4. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 2011 Jan 21;331(6015):337-41. 5. Aires J. First 1000 Days of Life: Consequences of Antibiotics on Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2021 May 19;12:681427

КИШЕЧНИК МЛАДЕНЦА — фундамент иммунитета

Доктор Трэвис де Вульф

РАЗВИТИЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Развитие кишечной иммунной системы начинается еще в утробе матери и продолжается в течение всего периода грудного вскармливания. До рождения в кишечнике младенца образуются незрелые лимфоидные структуры, включая Пейеровы бляшки и брыжеечные лимфатические узлы (рисунк 1А). Поскольку эти структуры созревают лишь через некоторое время после рождения, эпителий кишечника вырабатывает антимикробные пептиды (AMP), которые функционируют в качестве защитного барьера для первых микроорганизмов, колонизирующих кишечник (рисунк 1В).¹ Слизь — еще

одна важная барьерная структура, которая вырабатывается бокаловидными клетками и секретируется на поверхность слизистой ЖКТ. Вместе эти компоненты **врожденного иммунитета создают защитный барьер и играют ключевую роль в ограничении прямого контакта микробиоты кишечника с его эпителиальными клетками**, особенно во время колонизации и закрепления микробиоты в кишечнике.

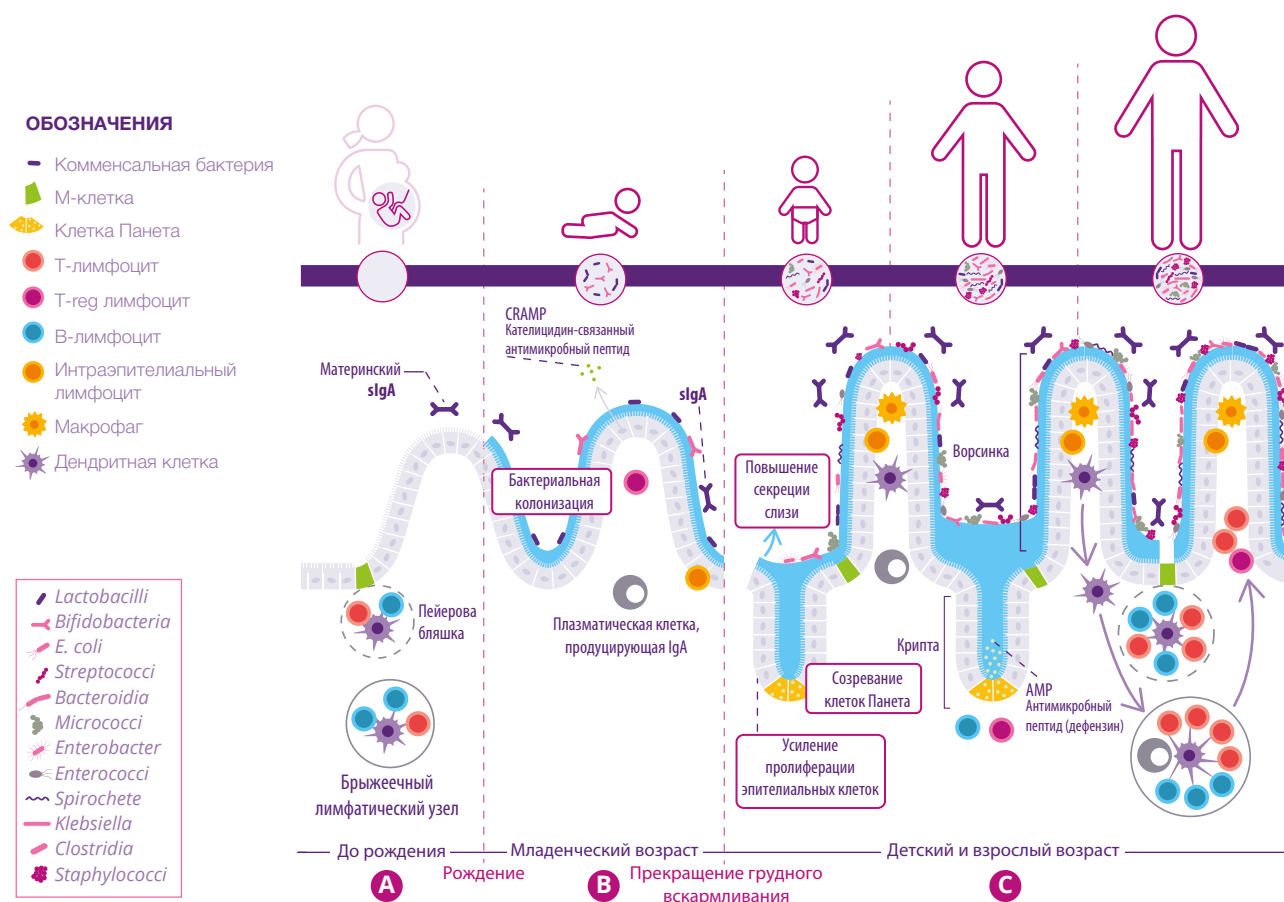
ВАЖНАЯ РОЛЬ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

Продуцируемый иммуноглобулин А (IgA) обладает различной аффинностью к микроорганизмам и пищевым антигенам, поступающим в кишечник.

«Более 80% клеток, продуцирующих Ig в организме, находятся в кишечнике»²

Секретируемый IgA связывает свои мишени в просвете кишечника и ограничивает их способность прилипать к эпителию кишечника и/или проникать в сами клетки (рисунк 1В).² По мере прекращения грудного вскармливания микробиота кишечника ребенка становится все более разнообразной и концентрированной. Важную роль в это время играют изменение рациона питания и созревание слизистой кишечника. Это требует совершенствования защитных функций эпителиального барьера, что и происходит во время созревания

РИСУНОК 1. Развитие микробиоты и иммунной системы кишечника до рождения (А), во время грудного вскармливания (В) и после его прекращения (С). По материалам Brandtzaeg P 20173 and Ximenez C et al, 2017⁶



1. Kai-Larsen Y, Bergsson G, Gudmundsson GH, et al. Antimicrobial components of the neonatal gut affected upon colonization. *Pediatr Res*. 2007 May;61(5 Pt 1):530-6. 2. Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol*. 2013 Jul 12;4:185. 3. Brandtzaeg P. (2017) Role of the Intestinal Immune System in Health. In: Baumgart D. (eds) Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Springer, Cham. 4. Commins SP. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Dec;62(6):1523-9. 5. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41. 6. Ximenez C, Torres J. Development of Microbiota in Infants and its Role in Maturation of Gut Mucosa and Immune System. *Arch Med Res*. 2017 Nov;48(8):666-680. 7. Schroeder BO. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Feb;7(1):3-12.

местных лимфоидных структур. Активированные клетки Панета, локализующиеся в основании крипт тонкой кишки, начинают продуцировать защитные белки (дефензины), позволяя другим эпителиальным клеткам уйти от продукции АМР и сосредоточиться на своих основных функциях. Наконец, происходит увеличение скорости пролиферации и обновления эпителиальных клеток наряду с повышенной секрецией слизи (рисунк 1С).

ВАЖНОСТЬ КИШЕЧНОГО ГОМЕОСТАЗА

Не менее 80% Ig-продуцирующих клеток организма расположены в кишечнике³: это самый большой эффекторный орган гуморального иммунитета. Специализированные эпителиальные клетки, захватывающие антигены (М-клетки), выполняют функцию «пропускного пункта», облегчая транспортировку антигенов, происходящих из комменсальных бактерий, компонентов пищи или патогенов, из просвета кишечника к расположенным глубже лимфоидным клеткам. Эти антигены будут затем переварены дендритными клетками (ДК) и презентированы адаптивной иммунной системе. Вместе различные компоненты кишечного иммунитета способствуют гомеостазу посредством

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ И НЕ ТОЛЬКО: важность слизистого кишечного барьера (доктор Ларисса Челиберто)

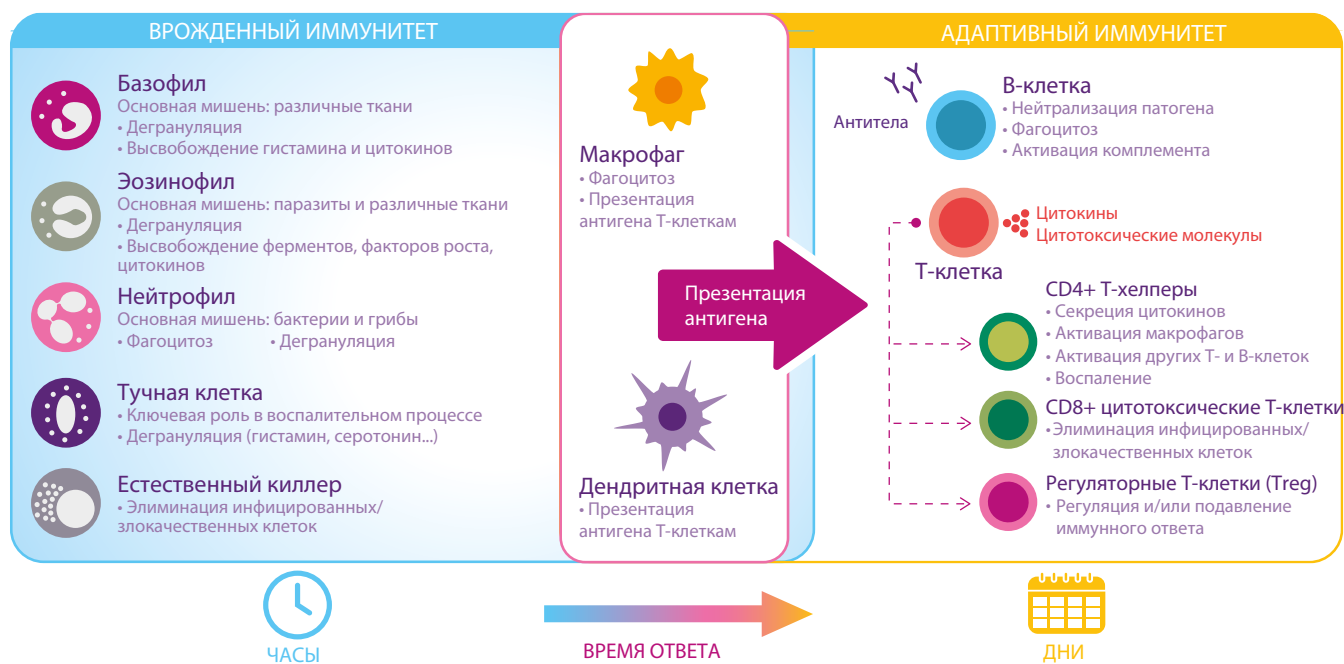
Стенка кишечника выстлана одним слоем клеток, называемым кишечным эпителием, поверх которого лежит плотный слой слизи (рисунк 1). Вместе эти барьеры ограничивают микробное взаимодействие в просвете кишечника, а также защищают основные компоненты иммунной системы от ненужной активации микробиотой³. В состав слизистого барьера входит муцин 2 (MUC2), гликопротеин, богатый молекулами сахаров, который обеспечивает основные свойства слизи. Недавние исследования показали, что микробиота значительно влияет на созревание и функционирование слизистого барьера, тогда как типы сахаров, входящие в состав MUC2, могут влиять на то, какие бактерии способны связываться с ним или использовать его и его сахарные цепи в качестве источника питательных веществ⁷. Примечательно, что нарушение этого барьера может привести к увеличению проникновения потенциально вредных бактерий из просвета кишечника в его стенку, что может привести к системной инфекции и воспалению⁸. Повреждение слизистого барьера и дисбиоз микробиоты кишечника⁹ наблюдаются при некоторых заболеваниях, например, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК)^{10,11}, сахарном диабете¹² и т. д., что подчеркивает важность этого защитного барьера для здоровья человека.

двух противовоспалительных стратегий (рисунк 1С): 1) Иммунное избегание чужеродных антигенов ограничивает / предотвращает избыточную колонизацию кишечника или проникновение микробиоты в слизистую оболочку. Эту функцию выполняет sIgA.³ 2) Пероральная толерантность действует путем ограничения местного и периферического иммунного ответа на безвредные антигены, которые вступают в контакт с эпителиальным барьером.⁴ Эта функция зависит от Treg-клеток,

выполняющих регуляторные функции (рисунк 2).³

Когда эти стратегии функционируют корректно, регуляторные и эффекторные функции иммунной системы с учетом особенностей комменсальной микробиоты приводят к установлению длительных гомеостатических отношений между нашим организмом и микроорганизмами, которые будут иметь долгосрочные последствия для здоровья человека⁵.

РИСУНОК 2. Клетки и функции врожденного и адаптивного иммунитета.



8. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev.* 2016 Jun;29(1):40-59. 9. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïs CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 10. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Theissig F, et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut.* 2007 Mar;56(3):343-50. 11. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Feb;63(2):281-91. 12. Chassaing B, Raja SM, Lewis JD, et al. Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr 13;4(2):205-221.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ МИКРОБИОТЫ

и созревание иммунной системы в раннем возрасте

Рождение — самое значительное событие в жизни человека. Новорожденный впервые подвергается воздействию бесчисленного множества микроорганизмов, которые колонизируют все поверхности тела, создавая комменсальную микробиоту. Все это происходит параллельно с развитием иммунной системы. На формирование состава микробиоты кишечника и созревание иммунной системы новорожденного влияет множество факторов (рисунок 3). Нарушения взаимодействий между формирующейся микробиотой и иммунной системой на каждой стадии развития могут повысить восприимчивость к различным заболеваниям в будущем¹³.

Процесс рождения влияет на состав микробиоты кишечника...

Доктор Трэвис де Вульф

Способ родоразрешения влияет на то, какие бактерии матери попадут в кишечник новорожденного¹⁴. При естественном рождении дети получают много кишечных бактерий, которые синтезируют липополисахарид (ЛПС), основной мембранный компонент грамотрицательных бактерий, обучающий иммунную систему реагировать на микробные угрозы¹⁵.

Дети, рожденные с помощью кесарева сечения, получают больше условно-патогенных микроорганизмов, циркулирующих в больницах¹⁴.

...И СОЗРЕВАНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Эти различия в способе первоначальной микробной колонизации могут влиять на последующее созревание компонентов местного врожденного

иммунитета, изменяя популяцию протективных регуляторных Т-клеток (Treg), что, в свою очередь, оказывает долгосрочное влияние на физиологию кишечника человека. Созревание Т-клеток и индукция иммунных факторов могут защитить от развития некоторых аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет, рассеянный склероз) на более позднем этапе жизни, или, в некоторых случаях, способствовать их развитию^{15,16}.



Влияние антибиотиков на иммунный ответ ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ (доктор Паскаль Лавуа)

Антибиотики необходимы для лечения серьезных бактериальных инфекций, при этом избыточное применение антибиотиков (например, в случае вирусных инфекций) может иметь серьезные неблагоприятные последствия для здоровья. У людей старшего возраста длительное применение антибиотиков может привести к чрезмерному росту бактериального кишечного патогена, называемого *Clostridioides difficile*, с потенциально опасными последствиями для здоровья¹⁷. Чрезмерное применение антибиотиков также может способствовать возникновению резистентности к антибиотикам, что может ограничить возможности лечения инфекций в дальнейшем¹⁸. У животных нарушение микробиома кишечника под действием антибиотиков меняет иммунные функции и порог активации иммунного ответа¹⁹. Данные, полученные у людей, показывают, что ненужное применение антибиотиков может увеличить риск развития хронических заболеваний, таких как сахарный диабет I типа, бронхиальная астма, аллергия или даже ожирение²⁰. Длительное применение антибиотиков (более 1 недели) уменьшает разнообразие микробиома кишечника, а преждевременно рожденные дети наиболее уязвимы к действию факторов, нарушающих их микробиом. Длительное применение антибиотиков широкого спектра действия у матери или недоношенного ребенка снижает бактериальное разнообразие кишечника, увеличивая риск развития сепсиса и некротического энтероколита²¹. В целом, данные, полученные у человека, подтверждают концепцию, что микробиом кишечника играет важную роль в развитии детей. Хотя последствия чрезмерного применения антибиотиков у взрослых не столь серьезны, они все же могут влиять на развитие иммунных реакций, поэтому использование антибиотиков в любом возрасте следует ограничить случаями, когда это действительно необходимо.

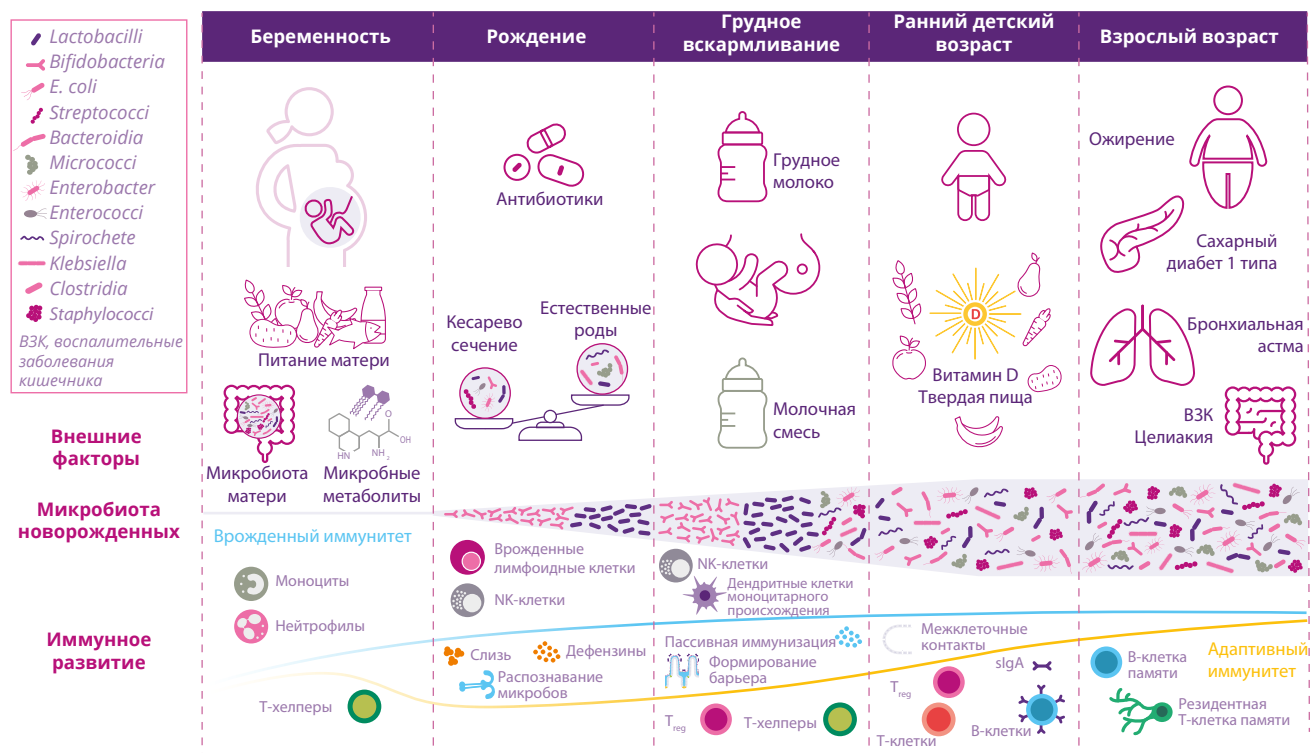
13. Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, et al. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol*. 2021 May 13;12:683022.
14. Shao Y, Forster SC, Tsiliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019 Oct;574(7776):117-121. 15. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun*. 2018 Nov 30;9(1):5091. 16. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell*. 2016 May 5;165(4):842-53. 17. Guh AY, Kutyk PK. *Clostridioides difficile* Infection. *Ann Intern Med*. 2018 Oct 2;169(7):ITC49-ITC64.
18. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 May 18;340:c2096.

«Понятие «дисбиоз» не универсально и определяется для каждого человека в зависимости от его состояния здоровья. Общее определение дисбиоза — это изменение состава и функций микробиоты, обусловленное рядом внешних и внутренних факторов, ведущее к нарушению равновесия микробной экосистемы⁹.»

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО КОНЦЕПЦИИ: микробная колонизация кишечника необходима для развития иммунной системы (доктор Трэвис де Вульф)

Исследования на мышах, организм которых не содержит микробов, показали важную роль микробиоты в предотвращении нарушений функции иммунной системы²². У стерильных мышей нарушено образование CD4+ Т-хелперных лимфоцитов, однако селективная колонизация их кишечника комменсальными бактериями рода *Clostridia* может индуцировать выработку этих клеток, которые впоследствии организуют антимикробную защиту в кишечнике и защищают от патогенов²³. Антитела класса IgA — еще один важнейший компонент иммунной системы, образование которого значительно снижено у стерильных мышей. Эти антитела связываются с комменсальными бактериями и препятствуют их выходу из ЖКТ. Селективная колонизация кишечника стерильных мышей штаммами *Escherichia coli* или *Bacteroides* вызывает быстрое восстановление/нормализацию уровня IgA^{24,25}.

РИСУНОК 3. Внешние факторы, влияющие на развитие микробиоты новорожденного и иммунной системы слизистой. По материалам Kalbermatter C et al, 2021¹³



На протяжении беременности микробные метаболиты, происходящие из материнской микробиоты и пищи, влияют на развитие иммунной системы плода. После рождения колонизация микробиоты начинается параллельно с развитием иммунной системы. На этом этапе новорожденный все еще зависит от материнских факторов защиты, которые он получает через грудное молоко. В их число входят бактериальные антигены материнского происхождения, которые стимулируют созревание врожденного звена иммунной системы слизистых оболочек. В первые недели жизни в микробиоте кишечника доминируют Enterococcaceae, Clostridiaceae, Lactobacillaceae, Bifidobacteriaceae и Streptococcaceae. Добавление твердой пищи в рацион младенца приводит к увеличению разнообразия микробиоты кишечника, которая постепенно превращается в более взрослую микробиоту. При этом количество Bifidobacteriaceae уменьшается, а Bacteroides, Ruminococcus и Clostridium — увеличивается. Способ родоразрешения, грудное вскармливание, твердая пища и потребление антибиотиков — все это факторы, формирующие микробиоту кишечника и иммунную систему детей раннего возраста.¹⁹

19. Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, et al. Effects of Antibiotics upon the Gut Microbiome: A Review of the Literature. *Biomedicines*. 2020 Nov 16;8(11):502. 20. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, et al. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *J Clin Med*. 2021 Jan 25;10(3):459. 21. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017 Sep;82(3):387-395. 22. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Apr;11(4):227-38. 23. Ivanov IL, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009 Oct 30;139(3):485-98. 24. Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*. 2010 Jun 25;328(5986):1705-9. 25. Yang C, Mogno I, Contijoch EJ, et al. Fecal IgA Levels Are Determined by Strain-Level Differences in Bacteroides ovatus and Are Modifiable by Gut Microbiota Manipulation. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11;27(3):467-475.e6.

Влияние западной диеты на слизистый барьер кишечника

Доктор Ларисса Селиберто

Употребление клетчатки способствует поддержанию нормальной моторики кишечника. Клетчатка не переваривается нашими ферментами и может служить важным питательным веществом для микробиоты кишечника, поскольку микроорганизмы производят различные ферменты, способные ферментировать и разлагать пищевые волокна на важные метаболиты, такие как КЦЖК²⁸.

«У людей, придерживающихся диеты западного типа, рано или поздно возникают дисбиоз, повреждение слизистого барьера и изменение баланса провоспалительных и противовоспалительных Т-клеток, что приводит к воспалению в кишечнике и за его пределами²⁶.»

РИСУНОК 4. Сопоставление влияния западной диеты и питания, богатого клетчаткой и витаминами, на местный и системный гомеостаз и иммунитет. По материалам Siracusa F et al, 2019.²⁶



Когда в нашей диете не хватает клетчатки, пристеночная слизь кишечника становится альтернативным источником энергии для некоторых микробов (слизь на 80% состоит из сахаров)²⁹. Это может оказать пагубное воздействие: исследования на животных показали, что мыши, не получающие клетчатки с пищей, более восприимчивы к развитию кишечных инфекций и воспаления. Эта восприимчивость обусловлена

тем, что резидентная микробиота разрушает слой слизи, которая больше не может защитить эпителий от вторжения патогенов²⁹. Западные диеты, содержащие недостаточное количество клетчатки, способствуют преобладанию в кишечнике бактерий, разрушающих слизь (рисунки 4)³⁰. Такое питание может привести к утрате защитных микробов и размножению микроорганизмов, которые ослабляют ключевые факторы

защиты и барьерную функцию кишечника, тем самым способствуя развитию хронического воспаления в кишечнике.

ЧТО ТАКОЕ ЗАПАДНАЯ ДИЕТА?

Диеты западного типа в основном состоят из жиров, сахаров и обработанных продуктов с добавлением пестицидов, при этом они не содержат клетчатки. Западная диета ассоциирована с ожирением, воспалительными и метаболическими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа, резистентность к инсулину и ВЗК²⁶. Западная диета не только во многом основана на низкокачественных продуктах с высоким содержанием калорий, но и практически не содержит клетчатки: в ней мало фруктов, овощей, бобовых и цельнозерновых продуктов, что делает почти невозможным потребление рекомендованного объема клетчатки (28–35 г в день для взрослых)²⁷.



26. Siracusa F, Schaltenberg N, Villablanca EJ, et al. Dietary Habits and Intestinal Immunity: From Food Intake to CD4+ T H Cells. *Front Immunol*. 2019 Jan 15;9:3177. 27. Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. *Nutr J*. 2014 Apr 12;13:34. 28. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016 Jun 2;165(6):1332-1345. 29. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016 Nov 17;167(5):1339-1353.e21. 30. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Jun;17(6):383-390. 31. Vieira AT, Teixeira MM, Martins FS. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front Immunol*. 2013 Dec 12;4:445. 32. Grimbale RF. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition - Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action. *e-SPEN*. 2009; 4(1):e10-e13. 33. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, et al. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 2014 Nov;239(11):1524-30.

КАК ИЗБАВИТЬСЯ ОТ ВОСПАЛЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА — С ПОМОЩЬЮ ДИЕТЫ

Доктор Джинелл Хили

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ (доктор Деанна Гибсон)

Есть много способов повлиять на состав микробиоты кишечника и модулировать иммунный ответ (пребиотики, пробиотики...)³¹. Один из вариантов — **коррекция диеты, которая потенциально может изменить активность местной иммунной системы**, ослабляя повышенный воспалительный тонус. Такой подход называется иммунопитанием³². К числу самых изучаемых иммунонутриентов относятся омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, витамин D, аргинин, нуклеотиды и глутамин³².

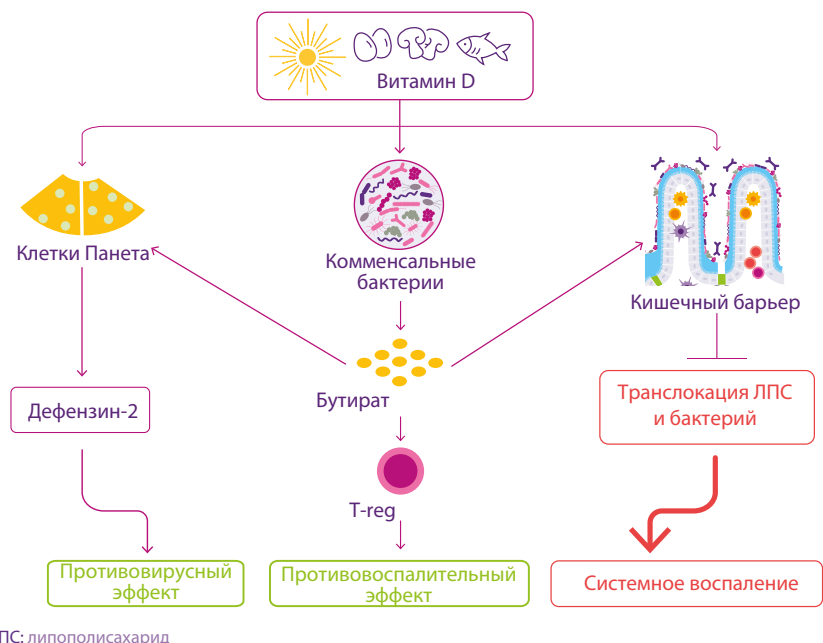
ВИТАМИН D И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ КИШЕЧНИКА

Хотя самой изученной функцией витамина D считается его роль в контроле уровня кальция и поддержании здоровья костей, также известно, что он оказывает значительное влияние на иммунные ответы со стороны ЖКТ. Витамин D регулирует функцию нескольких генов, которые контролируют барьерную функцию кишечника, а также генов, кодирующих антимикробные пептиды, тем самым помогая **поддерживать кишечный баланс (рисунк 5)**³³. Он оказывает **иммуномодулирующее действие**, включая дифференцировку иммунных клеток, миграцию и противовоспалительные функции³⁴, и может действовать непосредственно на клетки Панета, стимулируя секрецию дефензина-235. Витамин

D также **способствует увеличению разнообразия состава кишечной микробиоты, что приводит к увеличению продукции бутирата**. Бутират может оказывать противовоспалительное действие, повышать барьерную функцию

кишечника и стимулировать клетки Панета к выделению дефензинов (рисунк 5). Интересно, что некоторые пробиотические бактерии (например, штаммы *Lactobacillus*) повышают уровень витамина D в крови³⁶.

РИСУНОК 5. Влияние витамина D на клетки кишечника, микробиоту и кишечный барьер. По материалам Chen J et al, 2021.³⁷



ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА D³⁸:

- жирная рыба, масло из печени трески
- яйца, грибы
- обогащенные продукты: молочные продукты, зерновые, заменители молока (например, соевое молоко)
- образование в коже под воздействием солнечных лучей³⁹

34. Celiberto LS, Graef FA, Healey GR, et al. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology*. 2018 Sep;155(1):36-52. 35. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, et al. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 31;22(1):362. 36. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2944-51. 37. Chen J, Vitetta L. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *J Clin Med*. 2021 Jun 29;10(13):2903. 38. Roseland JM, Phillips KM, Patterson KY, et al. Vitamin D in foods: An evolution of knowledge. Pages 41-78 in Feldman D, Pike JW, et al, eds. *Vitamin D, Vol 2: Health, Disease and Therapeutics*, 4th Ed. Elsevier, 2018. 39. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

Микробиота кишечника влияет на ИММУННУЮ СИСТЕМУ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Микробиота играет ключевую роль в развитии, образовании и функционировании иммунной системы как на местном, так и на системном уровне. В то время как микробиота дыхательных путей локально регулирует иммунную функцию, микробиота кишечника также может влиять на респираторный иммунитет через ось кишечник — легкие¹. Изменение микробиоты легких и кишечника наблюдалось при многих респираторных заболеваниях, однако ученым не удалось прийти к единому выводу о том, является возникающий дисбиоз причиной или следствием заболевания². Изменение состава микробиоты кишечника под влиянием диеты, применения антибиотиков, старения или заболеваний связано с изменением иммунных реакций и гомеостаза в дыхательных путях³, указывая на то, что микробиота кишечника может влиять на развитие заболеваний любых органов, в том числе органов дыхания (рисунок 6)⁴.

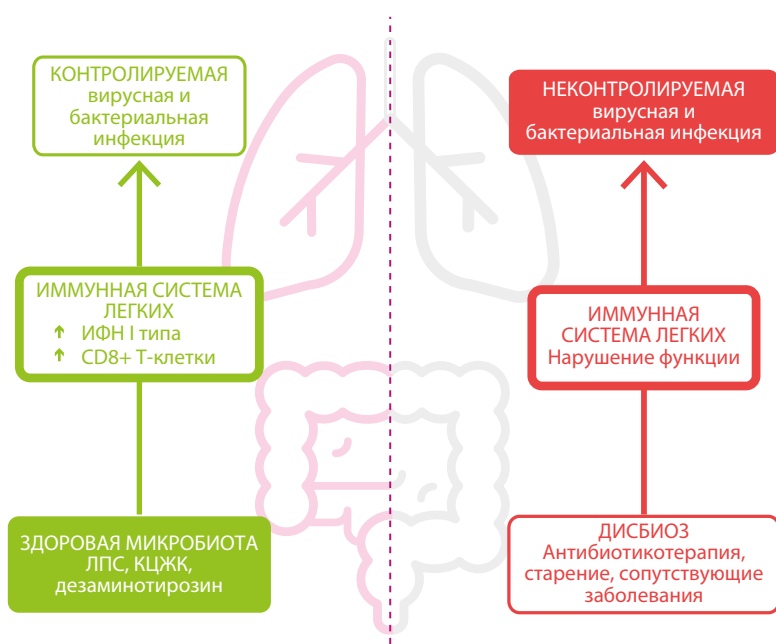
Микробиота кишечника участвует в защите легких от вирусных респираторных инфекций

По сравнению с микробиотой кишечника, исследования легочной микробиоты еще только начинаются⁵. Изначально считалось, что легкие стерильны, но недавно ученые обнаружили, что в легких содержится собственная микробиота, состав которой отличается

от кишечной микробиоты⁶. Исследования показали, что **кишечная микробиота может быть вовлечена в защиту от вирусных респираторных инфекций** (таких как грипп и респираторно-синцитиальный вирус)² с помощью многочисленных механизмов. Например, метаболиты микроорганизмов

кишечника, такие как КЦЖК (полученные в результате ферментации пищевых волокон комменсальными бактериями) и дезаминотирозин (продукт распада растительных флавоноидов под действием кишечных бактерий⁷), влияют на выработку интерферона I типа (ИФН), который участвует в противовирусной защите^{8,9}. Наряду с микробными метаболитами микробные компоненты (такие как ЛПС) помогают защищать легкие от вирусных респираторных инфекций (рисунок 6). Микробиота кишечника также играет роль в элиминации вируса гриппа, стимулируя CD8+-опосредованные Т-клеточные эффекторные функции¹⁰. **Любые факторы, вызывающие дисбиоз микробиоты кишечника (старение, антибиотики, ожирение, сахарный диабет и другие заболевания), также могут изменить обычно полезную перекрестную коммуникацию между кишечником и легкими, повышая восприимчивость к респираторным инфекциям¹⁰.**

РИСУНОК 6. Роль микробиоты кишечника в развитии вирусных респираторных инфекций. По материалам Sencio V et al, 2020¹⁰



ЛПС: липополисахарид; КЦЖК: короткоцепочечные жирные кислоты

1. Taylor SL, Wesselingh S, Rogers GB. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. *Cell Microbiol.* 2016 May;18(5):652-62. 2. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018 Dec;20(12):e12966. 3. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019 Jul;12(4):843-850. 4. Thibeault C, Suttrop N, Opitz B. The microbiota in pneumonia: From protection to predisposition. *Sci Transl Med.* 2021 Jan 13;13(576):eaba0501. 5. Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol.* 2017 Mar;10(2):299-306. 6. Man WH, de Steenhuijsen Pitsers WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017 May;15(5):259-270. 7. Schoefer L, Mohan R, Schwiertz A, et al. Anaerobic degradation of flavonoids by *Clostridium orbiscindens*. *Appl Environ Microbiol.* 2003 Oct;69(10):5849-54.

Ось кишечник — легкие при вирусных инфекциях дыхательных путей

Доктор Джинелл Хили

Интересно, что во время респираторных инфекций микробиота обоих органов претерпевает изменения. Это подкрепляет теорию о том, что все слизистые оболочки взаимосвязаны и что ось кишечник — легкие является двунаправленной¹. Бактерии кишечника, их фрагменты, а также КЦЖК могут проникать через кишечный барьер в брыжеечную лимфатическую систему и попадать в системный кровоток, модулируя функции иммунных клеток в легких¹¹. При заболевании гриппом микробиота легких и иммунные функции меняются, возникает дисбиоз кишечника, который может объяснить кишечные симптомы заболевания, такие как гастроэнтерит (рисунок 7А)¹⁰. Существуют и другие объяснения развития дисбиоза

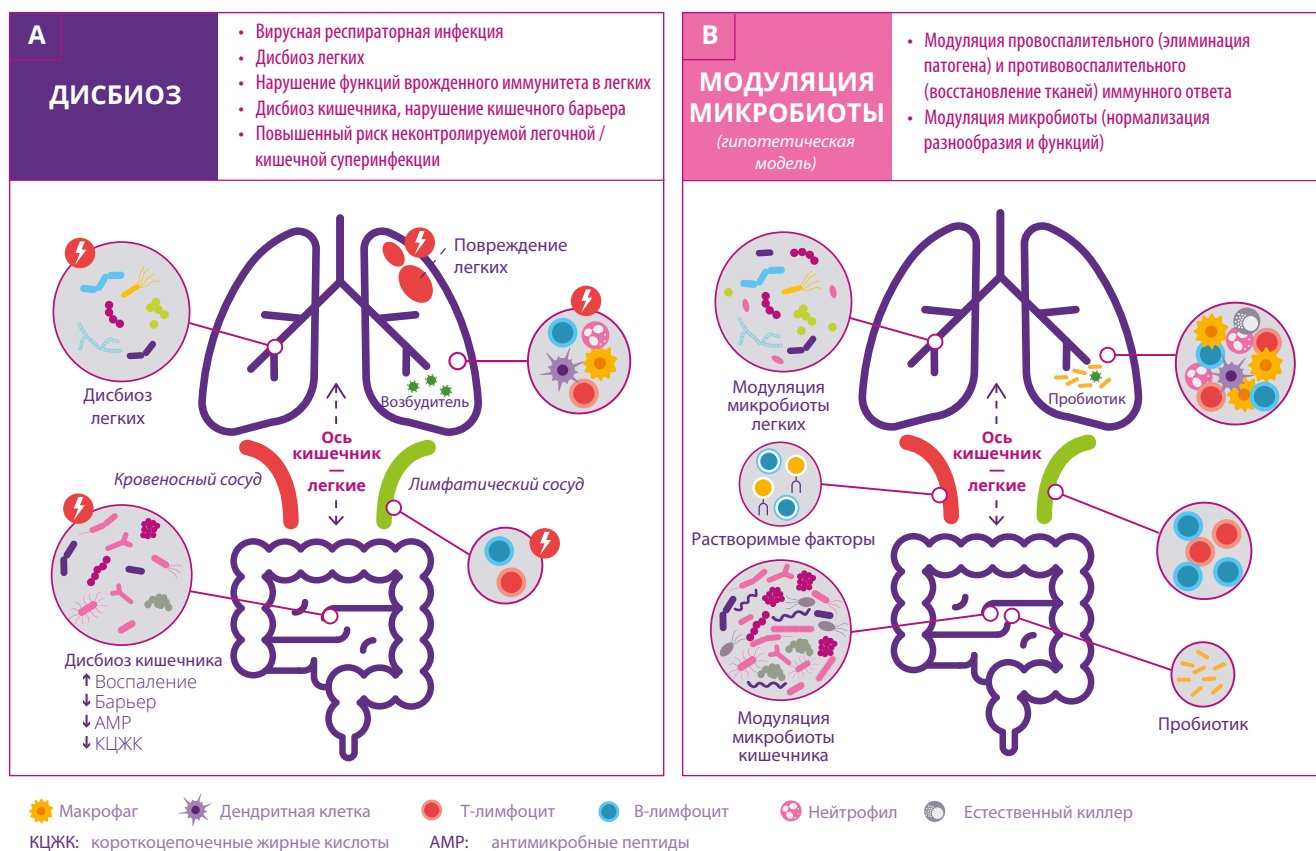
САМОЕ ВАЖНОЕ ОБ ОСИ КИШЕЧНИК — ЛЕГКИЕ

- Легкие не стерильны, как считалось ранее
- При вирусных респираторных инфекциях наблюдается дисбиоз легких и кишечника
- Микробиота кишечника влияет на иммунные реакции в легких
- Изменение состава микробиоты кишечника (питание, заболевания, антибиотики и т. д.) связано с изменением иммунных реакций и гомеостаза в дыхательных путях
- Методы лечения, направленные на микробиоту кишечника, такие как употребление пробиотиков, могут помочь уменьшить восприимчивость к респираторным инфекциям через модуляцию оси кишечник — легкие

кишечника, включая потерю аппетита (что приводит к снижению потребления пищи и калорий), и высвобождение воспалительных цитокинов. Все это может вызывать местные последствия в виде воспаления кишечника, нарушения кишечного

барьера, снижения выработки антимикробных пептидов (AMP), снижения уровня КЦЖК, способные привести к развитию вторичных кишечных инфекций¹⁰. Изменение кишечного барьера способствует транслокации бактерий и высвобождению их

РИСУНОК 7. Ось кишечник — легкие во время вирусной респираторной инфекции (А) и модель модуляции микробиоты с помощью пробиотиков (В). По материалам Dumas A et al, 2018²



Пробиотики могут быть полезны для восстановления здоровья (гомеостаз микробиоты, устойчивость к инфекциям, модуляция иммунных ответов) благодаря содействию в образовании метаболитов микробиоты кишечника (КЦЖК и др.) или эндогенных факторов.

8. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun.* 2019 Jul 22;10(1):3273.
 9. Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science.* 2017 Aug 4;357(6350):498-502. 10. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol.* 2021 Mar;14(2):296-304. 11. Bingula R, Filatre M, Radosevic-Robin N, et al. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *J Oncol.* 2017;2017:5035371. 12. Park MK, Ngo V, Kwon YM, et al. Lactobacillus plantarum DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PLoS One.* 2013 Oct 4;8(10):e75368. 13. Belkacem N, Serafini N, Wheeler R, et al. Lactobacillus paracasei feeding improves immune control of influenza infection in mice. *PLoS One.* 2017 Sep 20;12(9):e0184976.

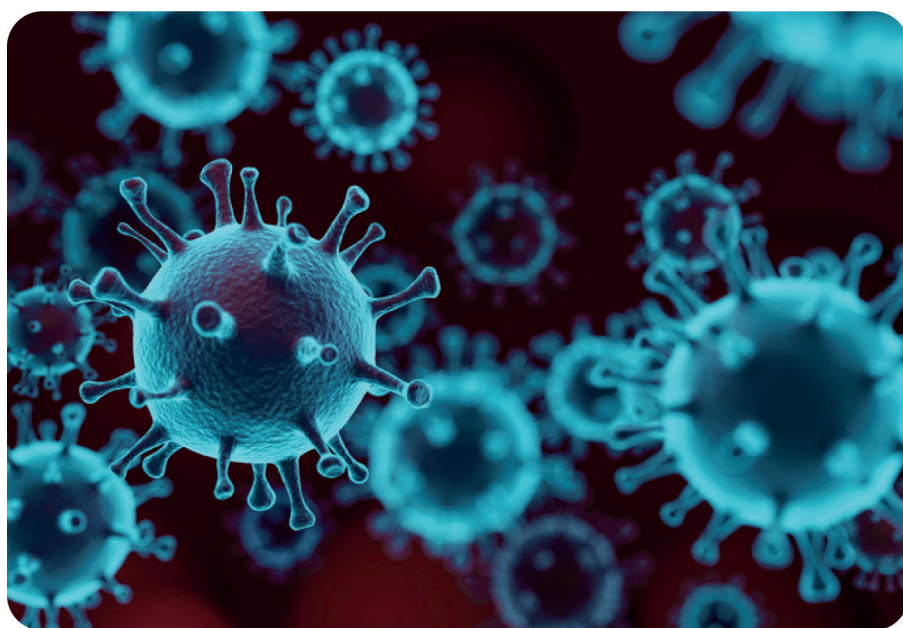
эндотоксинов в кровь, что приводит к системному воспалению, ухудшению состояния легких и повышенному риску вторичных бактериальных инфекций¹⁰. Снижение продукции КЦЖК кишечной микробиотой также способствует снижению антибактериального иммунитета в легких¹⁰. Это подчеркивает жизненно важную роль, которую кишечная микробиота играет в защите

легких от респираторных инфекций. Модуляция микробиоты кишечника с использованием таких стратегий, как пробиотики, может снизить восприимчивость к респираторным инфекциям через укрепление оси кишечник — легкие или помочь в восстановлении организма после инфекции (рисунок 7В). Результаты нескольких исследований на мышах

показали, что специфические пробиотики, вводимые до инфицирования вирусом гриппа, приводили к снижению накопления иммунных клеток в инфицированных легких. Эти пробиотики также улучшали элиминацию вируса и общее состояние здоровья, уменьшая при этом изменения микробиоты кишечника^{12,13}.

Гипотеза гигиены и пандемия COVID-19

Доктор Джинелл Хили



«Ответ на вакцинацию сильно варьируется от человека к человеку. Есть множество факторов, способных изменить иммуногенность и эффективность вакцины. Одним из них может быть микробиота кишечника²⁰»

COVID-19 представляет собой крайне заразное респираторное заболевание, вызываемое новым вирусом SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2). В первую очередь оно поражает дыхательные пути, но у некоторых пациентов также были зарегистрированы симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, запор, тошнота)¹⁴. Предварительные исследования показали изменения кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19, коррелирующие со степенью тяжести инфекции. Это предполагает существование перекрестных взаимодействий между кишечной и легочной микробиотой в ответ на инфекцию SARS-CoV-2¹⁵. Следует отметить, что изменения

образа жизни, принятые для борьбы с пандемией COVID-19, также могут оказать негативное влияние на кишечный микробиом неинфицированных людей¹⁶. За последние несколько десятилетий исследователи отмечают значительное снижение микробного разнообразия и постепенное исчезновение предковых видов микроорганизмов в микробиоте человека, что связывают с улучшением гигиены (например, мытье рук и использование дезинфицирующих средств), применением современных лекарственных препаратов (например, антибиотиков) и ростом городского населения¹⁷. На фоне этого отмечается рост числа аутоиммунных и других заболеваний. Одно из объяснений этой зависимости — так называемая

гипотеза гигиены. Интересно, что методы профилактики распространения COVID-19, такие как физическое дистанцирование, частое мытье рук, использование дезинфицирующих средств, отказ от поездок и ношение масок, скорее всего, приведут к дальнейшей потере ключевых микроорганизмов кишечника¹⁶. Все это может нанести косвенный ущерб кишечному микробиому и повлиять на здоровье в долгосрочной перспективе. Особенно это актуально для детей, родившихся до или во время пандемии¹⁶. Подходы, направленные на улучшение микробного разнообразия и поддержание баланса здоровой микробиоты, могут ослабить или предотвратить негативные последствия для здоровья, связанные с усилением мер гигиены в рамках борьбы с COVID-19.

14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032. 15. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):944-955.e8. 16. Finlay BB, Amato KR, Azad M, et al. The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Feb 9;118(6):e2010217118. 17. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol*. 2009 Dec;7(12):887-94. 18. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*. 2017 Sep 19;18(10):1076-1083. 19. Murdaca G, Greco M, Borro M, et al. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases: A narrative review of clinical evidences and mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2021 Jul;20(7):102845. 20. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2021 May 17:1-14. 21. de Jong SE, Olin A, Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host Microbe*. 2020 Aug 12;28(2):169-179.

Воздействие на микробиоту кишечника для повышения эффективности вакцин

Доктор Джинелл Хили

С начала пандемии COVID-19 потребность в формировании надежного и стойкого иммунитета с помощью вакцин стала еще более очевидной²⁰. Однако ответ на вакцинацию сильно варьируется от человека к человеку. Есть множество факторов, способных изменить иммуногенность и эффективность вакцины²¹ (рисунок 8).

Поэтому так важно углубить наши знания о факторах, которые влияют на эффективность вакцин. Одним из них может быть микробиота кишечника²¹. Интересно, что некоторые профили кишечной микробиоты (более высокое

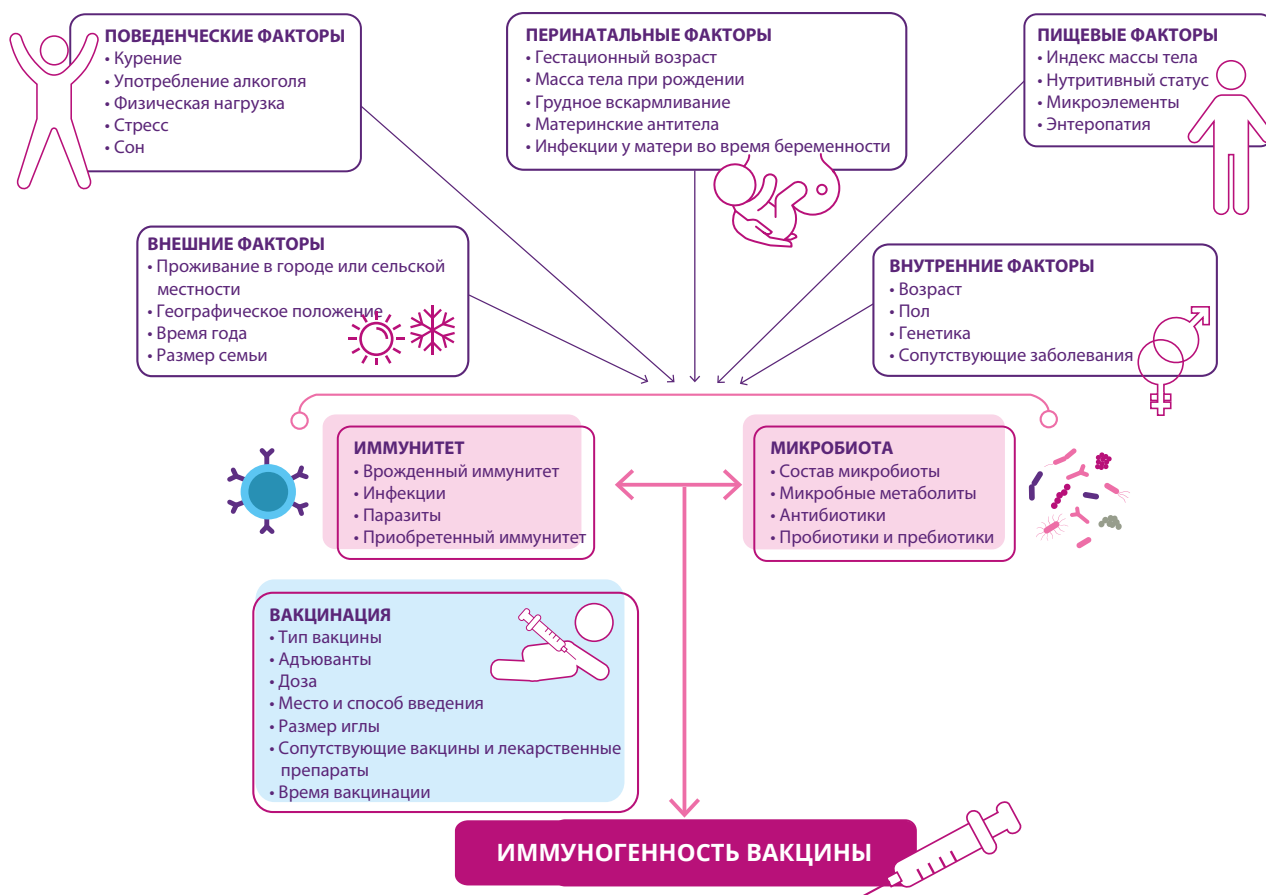
содержание *Actinobacteria*, *Clostridium cluster XI* и *Proteobacteria*) связаны с более сильным ответом на вакцинацию против таких патогенов, как ВИЧ и ротавирус²²⁻²⁶. Кроме того, недавно мы узнали, что вызываемый антибиотиками дисбиоз кишечной микробиоты приводит к снижению эффективности вакцинации против гриппа, что выражается снижением нейтрализации вируса с помощью антител и концентрации антител, вырабатываемых в ответ на вакцинацию.²⁷

Эти и другие данные говорят о **важном влиянии микробиоты кишечника на эффективность вакцин**^{23,28}.

До настоящего времени исследований влияния микробиоты кишечника на эффективность вакцин против SARS-CoV-2 не проводилось, но есть предположения, что у людей с дисбиозом кишечника эффективность вакцин может быть снижена. Поэтому очень важно провести исследования, которые прольют свет на влияние специфических характеристик микробиоты кишечника на эффективность вакцин против SARS-CoV-2.

РИСУНОК 8. Возможные факторы, влияющие на иммуногенность и/или эффективность вакцин.

Большинство из них также влияют на иммунитет и состав микробиоты кишечника. Кроме того, иммуногенность вакцин зависит от их собственных характеристик. По материалам Lynn DJ et al, 2021²⁰



22. Harris VC, Armah G, Fuentes S, et al. Significant Correlation Between the Infant Gut Microbiome and Rotavirus Vaccine Response in Rural Ghana. *J Infect Dis*. 2017 Jan 1;215(1):34-41. 23. Uchiyama R, Chassaing B, Zhang B, et al. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis*. 2014 Jul 15;210(2):171-82. 24. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e362-72. 25. Cram JA, Fiore-Gartland AJ, Srinivasan S, et al. Human gut microbiota is associated with HIV-reactive immunoglobulin at baseline and following HIV vaccination. *PLoS One*. 2019 Dec 23;14(12):e0225622. 26. Harris V, Ali A, Fuentes S, et al. Rotavirus vaccine response correlates with the infant gut microbiota composition in Pakistan. *Gut Microbes*. 2018 Mar 4;9(2):93-101. 27. Hagan T, Cortese M, Rouphael N, et al. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell*. 2019 Sep 5;178(6):1313-1328.e13. 28. Harris VC, Haak BW, Handley SA, et al. Effect of Antibiotic-Mediated Microbiome Modulation on Rotavirus Vaccine Immunogenicity: A Human, Randomized-Control Proof-of-Concept Trial. *Cell Host Microbe*. 2018 Aug 8;24(2):197-207.e4.

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ на иммунные функции кожи и развитие атопического дерматита

Проф. Брижит Дрено



ЧТО ТАКОЕ АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ?

Атопический дерматит (АД) — это хроническое воспалительное заболевание кожи, для которого характерны периодические обострения. Наряду с бронхиальной астмой, сенной лихорадкой или аллергическим конъюнктивитом, его относят к группе аллергических заболеваний. Основным симптом АД — появление нечетко очерченных мокнущих эритематозных поражений, чаще всего на коже локтевых складок или подколенных ямок, но иногда на лице и других частях тела. АД обычно возникает в раннем детстве и может сохраняться во взрослом

возрасте. Причины заболевания разнообразны и включают генетическую предрасположенность (мутации белка кожи филаггрина), изменение кожного барьера, дисбиоз микробиоты кожи и кишечника и нарушение функции иммунной системы. В развитых странах АД страдает около 15–20% детей и 10% взрослых. За последние десятилетия отмечен рост заболеваемости, что связывают с загрязнением окружающей среды и контактом с аллергенами¹.

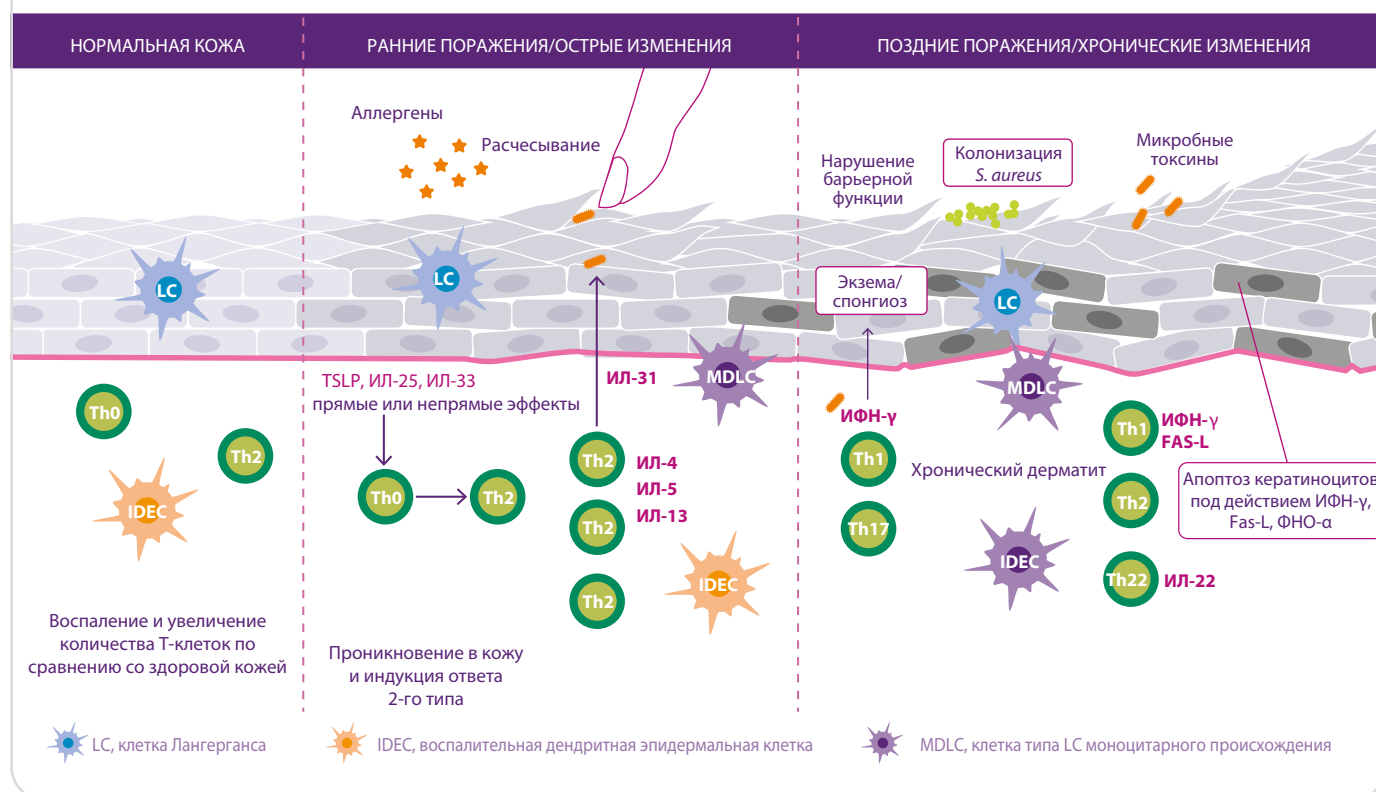
ЧТО ВЫЗЫВАЕТ ОБОСТРЕНИЕ?

Обострение может быть вызвано множеством факторов, в числе которых стресс, загрязнение окружающей среды, действие холода и влажности, аллергены

«Причины атопического дерматита разнообразны и включают генетическую предрасположенность, изменение кожного барьера, дисбиоз микробиоты кожи и кишечника и нарушение функции иммунной системы.»

(пыльца), лекарственные препараты, шерсть и некоторые косметические средства, содержащие продукты растительного происхождения или эфирные масла.

РИСУНОК 9. Патогенез и патофизиология атопического дерматита. По материалам Sugita K et al, 2020⁴



1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1136-1143. 2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360. 3. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*. 2019 Apr 2;8(4):444. 4. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int*. 2020 Apr;69(2):204-214.



КАК МОЖНО ПРИМЕНИТЬ ПОСЛЕДНИЕ ДАННЫЕ О МИКРОБИОТЕ НА ПРАКТИКЕ?

Последние данные о микробиоте позволили мне лучше понять важность поддержания и восстановления кожного барьера в борьбе с воспалением. В качестве системного лечения я рекомендую своим пациентам использовать очищающий гель, который сохраняет естественный уровень pH кожи (~ 5, следует избегать продуктов с более высоким pH), а также увлажняющий крем и индивидуально подобранные косметические средства. Мы также стали лучше понимать иммунологическую систему кожи и то, как заботиться о микробиоте кожи.

ЧТО ВЫ ДУМАЕТЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ АД?

Есть много способов восстановить баланс микробиоты кожи при АД (пробиотики, пребиотики, симбиотики и т. д.)⁵ но постбиотический подход кажется мне наиболее интересным. Постбиотики — это полезные для здоровья препараты/продукты из погибших микроорганизмов и/или их компонентов⁶. Они могут восстанавливать кожный барьер благодаря противовоспалительному действию, которое позволяет бактериям увеличивать свою численность, тем самым оказывая долгосрочное воздействие на микробиоту. Пероральные пробиотики или пребиотики также позволяют модулировать кишечную микробиоту, что, в свою очередь, ведет к улучшению функций иммунной системы⁷.

ЧТО МЫ ЗНАЕМ О СВЯЗИ МЕЖДУ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ, МИКРОБИОТОЙ И ИММУНИТЕТОМ?

На патофизиологическом уровне АД характеризуется нарушением кожного барьера, дисбиозом кожи и кишечника и иммунной дисрегуляцией с активацией лимфоцитов Th2. Последняя приводит к значительному всплеску уровня цитокинов, что, в свою очередь, вызывает воспалительные реакции². Нарушение кожного барьера — отправная точка для развития дисбиоза микробиоты кожи, который проявляется уменьшением бактериального разнообразия и преобладанием *Staphylococcus aureus*. Проникновение аллергенов ведет к активации кератиноцитов и продукции интерлейкинов (ИЛ-33, ИЛ-25, TSLP), что стимулирует дифференцировку лимфоцитов Th2. Они, в свою очередь, секретируют провоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13),

«Иммунная дисрегуляция при atopическом дерматите приводит к сильному повышению уровня цитокинов, что, в свою очередь, вызывает воспалительные реакции².»

характерные для воспаления 2-го типа (рисунок 9). Эти цитокины непосредственно активируют нервные окончания, вызывая зуд. При хронических поражениях кожный барьер не восстанавливается полностью и утолщается вследствие хронического воспаления. Также наблюдается прогрессирующее увеличение содержания в коже цитокинов и Th-клеток (Th1, Th2, Th22), которые секретируют цитокины, способствующие разрушению кератиноцитов. В развитии заболевания также может играть роль дисбиоз кишечника³.

5. Li W, Yosipovitch G. The Role of the Microbiome and Microbiome-Derived Metabolites in Atopic Dermatitis and Non-Histaminergic Itch. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Sep;21(Suppl 1):44-50. 6. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May 4. 7. Lopez-Ramirez N, Masse I. Traiter la dermatite atopique par les probiotiques - Induction de cellules dendritiques tolérantes [Probiotics in the treatment of atopic dermatitis: the induction of tolerogenic dendritic cells]. *Med Sci (Paris)*. 2019 Aug-Sep;35(8-9):699-702. French.

САМОЕ ГЛАВНОЕ



ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

- Микробиота играет решающую роль в развитии и обучении врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы, от которых зависят важнейшие характеристики симбиоза между микрофлорой и организмом. **Сохранение гомеостаза между микробиотой кишечника и иммунной системой имеет огромное значение.** Факторы (антибиотики и т. д.), мешающие формированию нормальной микрофлоры кишечника у детей в раннем возрасте, могут отрицательно сказаться на здоровье в будущем¹.
- Не менее **80%** клеток, продуцирующих Ig в организме, находятся в кишечнике².
- Слизь:** слой кишечной слизи физически отделяет микробиоту кишечника от клеток нашего организма. Ее разрушение приводит к повышенному проникновению в стенку кишки потенциально вредных бактерий, которые могут вызвать воспаление и инфекцию³.



ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА



- Двунаправленная коммуникационная ось между кишечником и легкими, называемая **ось кишечник — легкие, влияет на иммунный статус обоих органов.** Микробиоты легких и кишечника влияют друг на друга и могут регулировать нашу восприимчивость к респираторным заболеваниям⁴.
- Одним** из факторов, определяющих эффективность вакцин, может быть микробиота кишечника⁵.
- Дисбиоз** легких и кишечника наблюдается при вирусных респираторных инфекциях⁶. Общее определение дисбиоза — это изменение состава и функций микробиоты, обусловленное рядом внешних и внутренних факторов, ведущее к нарушению равновесия микробной экосистемы⁷.



КОЖА



- Дисбиоз кожи и кишечника и иммунная дисрегуляция** обнаружены у пациентов с атопическим дерматитом — сложным заболеванием, не имеющим однозначно выявляемой причины⁸.
- Атопический дерматит характеризуется активацией лимфоцитов **2-го** типа, что ведет к гиперактивации иммунного ответа⁹.
- Воспаление:** атопический дерматит — это хроническое воспалительное заболевание кожи с периодическими обострениями⁹. Наблюдаемое воспаление является результатом нарушения регуляции иммунной системы⁹.

1. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, et al. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019 Feb;27(2):131-147. 2. Brandtzaeg P (2017) Role of the Intestinal Immune System in Health. In: Baumgart D. (eds) Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Springer, Cham. 3. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Feb;63(2):281-91. 4. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol.* 2021 Mar;14(2):296-304. 5. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2021 May 17:1-14. 6. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018 Dec;20(12):e12966. 7. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïs CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 8. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):204-214. 9. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):345-360.



BIOCODEX
Microbiota Institute

