

Красношлыков Никита Сергеевич

Студент, Белгородский Государственный Национальный
исследовательский университет, Белгород

Бокова Марина Викторовна

Ассистент кафедры микробиологии и вирусологии
с курсом клинической иммунологии, Белгородский Государственный
Национальный исследовательский университет, Белгород

Бочарова Ксения Александровна

Кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой
микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии,
Белгородский Государственный Национальный
Исследовательский университет, Белгород

МИКРОБИОТА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Аннотация: Автор считает, что структура индивидуальной микробиоты сильно варьируется, и различные условия окружающей среды, например, диеты, воздействие антигенов, инфекции или лекарства, а также генетика, возраст или гигиенические факторы сильно влияют на бактериальное сообщество.

Ключевые слова: микробиота, желудочно-кишечный тракт.

Введение

Кишечная микробиота является постоянным обитателем человека, при этом самые высокие концентрации обнаруживаются в толстой кишке человека. Первый контакт с бактериями человек получает при родах, а микробиота подвергается постоянным изменениям в течение жизни. Тонкое взаимодействие между хозяином и микробиотой определяет исход здоровья или заболевания. Бокаловидные клетки производят муцины, которые предотвращают проникновение большинства кишечных бактерий через эпителиальный барьер кишечника, а клетки Панета являются основным поставщиком антимикробных дефензинов. Эпителиальные и иммунные клетки кишечника распознают бактерии по поверхностным маркерам и инициируют адекватный иммунный ответ. Дисбактериоз наблюдается при ряде заболеваний, но решающую роль в патогенезе еще предстоит доказать. Пребиотики или пробиотики рассматриваются как ценные инструменты для сохранения или восстановления здорового кишечного сообщества.

Бактерии повсеместно присутствуют в окружающей среде, воздухе, почве, воде, а также в больших количествах обитают на коже человека и особенно в желудочно-кишечном тракте. Форма бактерий разнообразна: кокцидная, палочковидная, спирильная. По способу использования и толерантности к кислороду их можно разделить на аэробные, анаэробные и микроаэрофильные организмы. Бактерии классифицируются в зависимости от формы, характеристик клеточных мембран и использования энергии, например, гетеротрофные или литотрофные. Оптимальные условия позволяют бактериям размножаться каждые 20 минут, что приводит к получению большого потомства за короткое время и способности адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды.

В течение длительного времени основное внимание уделялось патогенным для человека бактериям, например *Streptococcus pyogenes*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Salmonella typhimurium*, *Vibrio cholera* и многим другим. Однако микробиота сосуществует в тесной связи с человеком и большинство из них не вредны, а весьма важны для хозяина.



Микробиота оказывает большое влияние на деградацию и адсорбцию питательных веществ, влияет на защиту от патогенов, стимулирует иммунную систему и влияет на здоровье кишечника. Известна высокая вариабельность микробиоты между людьми, и на микробный состав влияют генетика, возраст, личная гигиена, инфекция, прием лекарств и диета [1,2,3].

Микробиота в кишечнике

Концентрация микробиоты неуклонно увеличивается в желудочно-кишечном тракте, с небольшими количествами в желудке и очень высокими концентрациями в толстой кишке. Желудок и проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки исключительно негостеприимны, и очень немногие бактерии устойчивы к этой кислой среде, к желчи или ферментам поджелудочной железы и могут выжить или размножиться.

В желудке содержится только 10¹ бактерия на грамм содержимого, а увеличение плотности и бактериального разнообразия обнаружено в двенадцатиперстной кишке (10³/г), тощей кишке (10⁴/г), подвздошной кишке (10⁷/г) и толстой кишке (10¹² бактерий/грамм). [13]. Большинство кишечных микроорганизмов человека являются строго анаэробными и принадлежат к типам Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria. Другие кишечные бактерии с незначительным абсолютным процентом в здоровом кишечнике (обычно ниже 1%) в основном принадлежат к типам Actinobacteria, Verrucomicrobia, Acidobacteria или Fusobacteria [1]. Среди бактерий, ассоциированных со слизистой оболочкой дистальных отделов тонкой и толстой кишки, преобладают типы Bacteroidetes и Firmicutes, но их соотношение различается. Бактерии, ассоциированные со слизистой оболочкой, которые были выделены из образцов биопсии, демонстрируют обогащение Lactobacillus (Firmicutes), Veillonella (Firmicutes) и Helicobacter (Proteobacteria) в проксимальном отделе кишечника, тогда как Bacilli (Firmicutes), Streptococaceae (Firmicutes), Actinomycetaceae и Коринебактерии (обе актинобактерии) широко распространены в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке, а в толстой кишке обнаруживаются повышенные доли Lachnospiraceae (Firmicutes) и Bacteroidetes [13].

Помимо продольных вариаций, микробный паттерн также различается между эпителием и просветом кишечника. Бокаловидные клетки являются основными продуцентами гликозилированных белков, так называемых муцинов, которые образуют плотный защитный слой слизи и препятствуют проникновению большинства бактерий [1]. Только специализированные бактерии способны прикрепляться к слизи, использовать слизь в качестве источника питательных веществ или получать доступ к эпителиальным клеткам, например: Clostridium, Lactobacillus или Enterococcus. Напротив, фекалии содержат множество различных видов, принадлежащих Bacteroides, Bifidobacterium, Streptococcus, Enterobacteriaceae, Enterococcus, Clostridium, Lactobacillus и Ruminococcus.

В большинстве исследований внимание уделялось бактериям, присутствующим в фекалиях, но о микроорганизмах, ассоциированных со слизистой оболочкой, имеется лишь ограниченная информация. Это неудивительно, поскольку выделение бактерий, связанных со слизистой оболочкой, гораздо сложнее и требует взятия биопсии кишечника во время колоноскопии, тогда как образцы кала собрать легко. Значительные различия в бактериальном составе и разнообразии были показаны между образцами фекалий и биопсии одного и того же человека.

Вирусы и грибы

Хотя бактериальный компонент кишечной микробиоты является наиболее распространенным и в настоящее время основной мишенью изучения микробиоты, кишечник также колонизирован бактериофагами, вирусами, одноклеточными эукариотами и грибами. Хотя их количественный вклад в микробные сообщества невелик, их функциональное значение для поддержания здорового микробного сообщества может быть значительным. Недавно аномальные вирусные паттерны были описаны при воспалительных заболеваниях



кишечника [13]. Бактериофаги, в частности, сильно влияют на выживание, размножение, состав и функциональность своих бактериальных хозяев. Недавно было идентифицировано в общей сложности 23 различных бактериофага, которые распространены более чем у 50% людей, и их снижение было отмечено у пациентов с желудочно-кишечными жалобами.

В кишечнике человека также обитают несколько грибов, в том числе роды *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* и *Penicillium*, которые составляют 0,2–0,3% микробиоты. Хотя микробиота кишечника еще не связана с каким-либо конкретным заболеванием, изменения в грибковой структуре были замечены при синдроме раздраженного кишечника и воспалительных заболеваниях кишечника. Биоразнообразие грибковых сообществ связано с рационом питания: например, частота *Candida* положительно коррелирует с углеводами, *Aspergillus* отрицательно – с короткоцепочечными жирными кислотами. Поскольку грибы являются важными участниками деградации пищевых продуктов и поставщиками пищевых промежуточных продуктов, они глубоко влияют на появление и концентрацию метаболитов, и будущие исследования должны включать их выявление и определение.

Взаимодействие хозяина и микробиоты

Желудочно-кишечный тракт является связующим звеном между хозяином и окружающей средой, и особенно тонкий кишечник имеет огромную площадь поверхности, позволяющую контролировать важную функцию пищеварения и всасывания питательных веществ. Поскольку кишечник является местом с наибольшей концентрацией бактерий, хозяин был вынужден разработать стратегию толерантности к полезным и безвредным микроорганизмам, а также эффективный механизм защиты от патогенов и избыточного бактериального роста [1].

Слизистый барьер

Кишечник выстлан слизью, имеющей внутренний плотный слой и наружный рыхлый слой, который увеличивается по ходу желудочно-кишечного тракта и имеет наибольшую толщину в толстой кишке. Особенно внутренний слой слизи представляет собой высокоэффективный первый защитный механизм. Благодаря своей высокой плотности он предотвращает проникновение большинства бактерий и, таким образом, изолирует эпителий от огромного количества просветной микробиоты. Лишь немногие микроорганизмы способны прикрепляться к слизи и почти исключительно к наружному слизевому слою, в зависимости от наличия лектинов [1]. Белки, связывающие слизь, были выделены из полезных бактерий, например, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus rhamnosus*. Кроме того, было показано, что на слизи прикрепляются патогенные микроорганизмы, такие как *Helicobacter pylori*, *Clostridium jejuni*, а также норовирусы. В качестве рецепторов предполагают антигены гистогруппы крови человека, обнаруженные на муцинах. Интересно, что высокое содержание разлагающей муцин *Akkermansia muciniphila* было обнаружено в здоровой толстой кишке, а пониженные уровни были обнаружены у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Таким образом, *A. muciniphila* может играть важную функцию в поддержании целостности кишечника. В этом контексте исследования на мышах также показали, что сами бактерии оказывают большое влияние на формирование слоя слизи. У мышей, свободных от микробов, меньше бокаловидных клеток, основного производителя муцинов, они обладают более тонким слоем слизи [1], имеют уменьшенную толщину мышечной стенки, измененные уровни цитокинов и иммуноглобулинов и более уязвимы к инфекциям.

Кишечный эпителиальный барьер

Кишечный эпителий отделяет просвет кишки от собственной пластинки и состоит в основном из абсорбирующих энтероцитов, бокаловидных, панет- и эндоэнттерокринных клеток. Клеточный слой образует физический барьер, который позволяет ограничить



парацеллюлярный транспорт молекул. Плотное соединение состоит из нескольких трансмембранных и цитозольных белков, например, окклюдина, клаудинов, молекул адгезии соединения или *zonula occludens*, и точная регуляция белков плотного соединения является обязательной для целостности эпителия. Нарушение барьерной функции связано с болезнью Крона (БК), а воспаленные участки слизистой оболочки демонстрируют повышенную парацеллюлярную и сосудистую проницаемость. Интересно, что определение бактерий слизистых оболочек из поврежденных участков у пациентов с БК показывает увеличение количества *Escherichia* (типа протеобактерий), но снижение доли *Lachnospira*, *Faecalibacterium* и *Blautia*, принадлежащих к типу *Firmicutes*, по сравнению с биопсией из соседних участков слизистой оболочки без повреждений. Предполагается, что дисбиоз способствует или поддерживает эндотелиальные поражения при БК. Недавно также был описан дисбиоз и бактериальная инвазия в кишечнике больных анкилозирующим спондилитом. Образцы подвздошной кишки, особенно из воспаленной области, демонстрируют усиление экспрессии зонулина и повышение сосудистого барьера кишечника. Повышенные уровни зонулина в сыворотке изменяют экспрессию белков плотных соединений со значительным подавлением окклюдина и коррелируют с повышенной кишечной проницаемостью у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

Пробиотики и пребиотики.

Пробиотики определяются как живые организмы с полезным эффектом на здоровье. Большинство пробиотических продуктов содержат высокие концентрации *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* spp., которые поддерживают иммунную систему хозяина, стимулируют защиту хозяина за счет увеличения продукции антимикробных дефенсинов, регулируют проницаемость кишечника и часто являются основными производителями метаболитов, таких как витамины [9]. Недавний метаанализ показал положительный эффект пробиотиков, особенно их комбинаций, у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Пробиотики также показали обнадеживающие результаты у взрослых с язвенным колитом, но оказали лишь незначительные эффекты у взрослых пациентов с болезнью Крона.

Сочетание пробиотиков и пребиотиков может облегчить размножение пробиотиков и уменьшить концентрации патогенов и нежелательных метаболитов. Пребиотики – это ферментируемые олигосахариды, например, инулин, олигофруктоза или фруктоолигосахариды, которые стимулируют рост полезных бактерий, таких как *Bifidobacterium*. Помимо этого бифидогенного эффекта, некоторые пребиотики (например, фруктаны или арабиноксилан-олигосахариды) оказывают значительное влияние на производство бутирата, ценного компонента, который служит источником энергии для энтероцитов и способствует поддержанию кишечного барьера. Исследования на мышах показали, что кормление пищевыми волокнами, богатыми растворимыми галакто- и фруктоолигосахаридами, изменяет узор микрофлоры, обеспечивает защиту от инвазивных бактерий и оказывает положительное влияние на вес тела и толерантность к глюкозе.

Однако чрезмерное потребление этих ферментируемых олигосахаридов сопровождается увеличенным газообразованием с метеоризмом, и диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов показала улучшение гастроинтестинальных симптомов (боль в животе, вздутие живота, метеоризм) у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и пациентов с непереносимостью глютена [13]. Диетическое сокращение этих олигосахаридов приводит к уменьшению количества *Bifidobacteriaceae*.

Заключение

Колонизация человека микроорганизмами начинается непосредственно с рождения и характеризуется постоянной адаптацией к меняющимся условиям. Несколько факторов влияют на бактериальный состав, и особенно желудочно-кишечный тракт сталкивается с



множеством антигенов, комменсалов и потенциально патогенных микроорганизмов. Связанная с кишечником лимфоидная ткань выполняет важную задачу упражнения толерантности к непатогенным, безвредным микроорганизмам с одной стороны и эффективной борьбы с патогенами с другой. Кишечная микрофлора имеет очень индивидуальный состав, и взаимодействие между микрофлорой и эпителием хозяина, а также стимуляция родного и adaptive immune system is essential for the maintenance of health and prevention of diseases. адаптивная иммунная система является предпосылкой для гомеостаза кишечника. Дисбаланс с избыточным или недостаточным представлением микроорганизмов присутствует в нескольких заболеваниях. Однако прямая причинная роль дисбиоза в патогенезе заболеваний часто остается неясной и требует более детальных таксономических данных и функциональных анализов. Для правильного понимания функциональной роли кишечной микрофлоры в здоровье кишечника необходимо принять интегрированный подход, который включает все основные микробные компоненты (бактерии, вирусы и грибы), присутствующие в кишечнике.

Список литературы:

1. Sommer, F.; Backhed, F. The gut microbiota—Masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, *11*, 227–238].
2. Cho, I.; Blaser, M.J. The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet.* **2012**, *13*, 260–270.
3. O’Hara, A.M.; Shanahan, F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* **2006**, *7*, 688–693.
4. Dominguez-Bello, M.G.; Costello, E.K.; Contreras, M.; Magris, M.; Hidalgo, G.; Fierer, N.; Knight, R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 11971–11975.
5. Tamburini, S.; Shen, N.; Wu, H.C.; Clemente, J.C. The microbiome in early life: Implications for health outcomes. *Nat. Med.* **2016**, *22*, 713–722.
6. Bokulich, N.A.; Chung, J.; Battaglia, T.; Henderson, N.; Jay, M.; Li, H.; A, D.L.; Wu, F.; Perez-Perez, G.I.; Chen, Y.; et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci. Transl. Med.* **2016**, *8*, 343ra382.
7. Negele, K.; Heinrich, J.; Borte, M.; von Berg, A.; Schaaf, B.; Lehmann, I.; Wichmann, H.E.; Bolte, G.; Group, L.S. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2004**, *15*, 48–54.
8. Bager, P.; Wohlfahrt, J.; Westergaard, T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: Meta-analyses. *Clin. Exp. Allergy* **2008**, *38*, 634–643.
9. Bager, P.; Simonsen, J.; Ethelberg, S.; Frisch, M. Cesarean delivery and risk of intestinal bacterial infection. *J. Infect. Dis.* **2010**, *201*, 898–902.
10. Turnbaugh, P.J.; Hamady, M.; Yatsunenkov, T.; Cantarel, B.L.; Duncan, A.; Ley, R.E.; Sogin, M.L.; Jones, W.J.; Roe, B.A.; Affourtit, J.P.; et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* **2009**, *457*, 480–484.
11. Palmer, C.; Bik, E.M.; DiGiulio, D.B.; Relman, D.A.; Brown, P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* **2007**, *5*, e177.
12. Hopkins, M.J.; Sharp, R.; Macfarlane, G.T. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut* **2001**, *48*, 198–205.
13. Sekirov, I.; Russell, S.L.; Antunes, L.C.; Finlay, B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* **2010**, *90*, 859–904.

