

МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА



Господа, за микробами последнее слово!

Л. Пастер

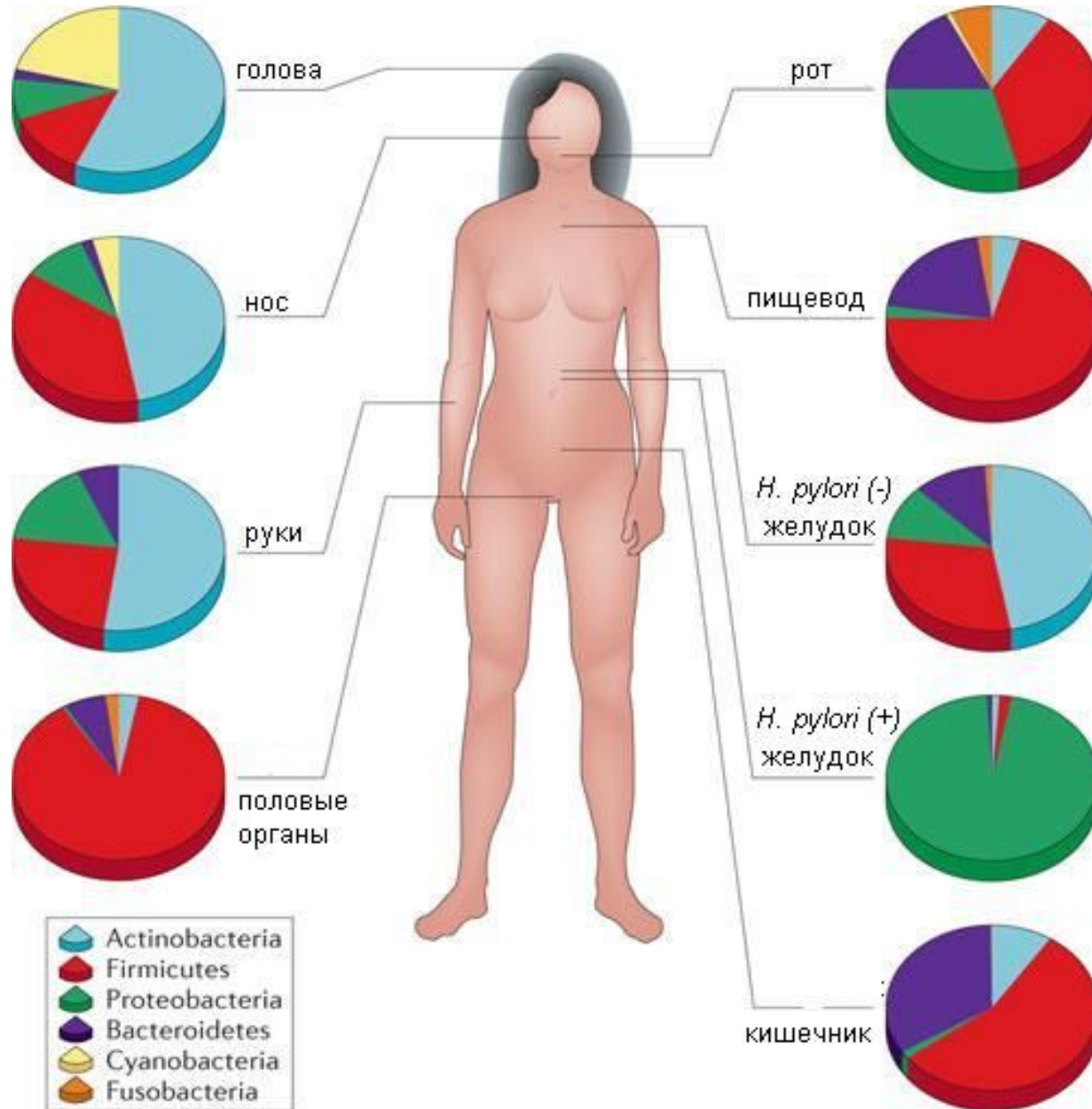
Мы встретили врага, и он в нас самих

В. Келли

Враг моего врага – мой друг

Арабская пословица

МИКРОБНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА (молекулярно-генетические исследования)



СТАБИЛЬНОСТЬ **VS** ДИНАМИЧНОСТЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

охарактеризовано более 1000 видов микроорганизмов,
относящихся к 30 классам
(~30 % общего количества, обитающих в кишечнике)

преобладают бактерии 4 типов:
Firmicutes (60-80%), *Bacteroidetes* (15-30%),
Actinobacteria (от 2-10% до 25%), *Proteobacteria* (1-2%)

основные бактериальные группы и роды кишечника европейца:
Eubacterium rectale - *Clostridium coccoides* (28%),
Clostridium leptum (25,2%), *Bacteroides* (8,5%),
Bifidobacterium (4,4%), *Atopobium* (3,1%),
Lactobacillus - *Enterococcus* (1,3%)

каждый человек несет в себе по крайней мере 160 видов,
распространенных у всех людей, и 57 видов, которые
обнаруживаются у более 90% индивидуумов

ЭНТЕРОТИП

определяется по доминирующему компоненту микробиоты

формируется вне зависимости от национальности, пола, возраста, диеты

остаётся стабильным на протяжении жизни

влияет на предрасположенность человека к определенным заболеваниям

2011 год

**Анализ видового состава кишечной микробиоты
33 человек 6 национальностей:**

**датчане
испанцы
итальянцы
французы
американцы
японцы**

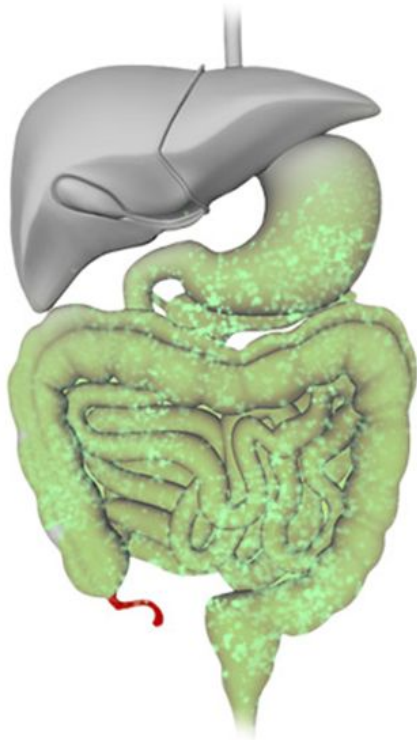


ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОТИПОВ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

Энтеротип	Основной компонент микробиоты	Специфические функции
1	<i>Bacteroidetes</i> <i>(Parabacteroidetes)</i>	основной источник энергии – ферментация углеводов; широкий спектр сахаролитических ферментов; продукция витаминов группы В
2	<i>Prevotella</i> <i>(Desulfovibrio)</i>	основной источник энергии – деградация муцина слизистой оболочки кишечника, активная продукция витаминов группы В
3	<i>Ruminococcus</i> <i>(Akkermansia)</i>	связываются с муцином слизистой оболочки кишечника, участие в транспорте и утилизации сахаров

ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОТИПОВ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

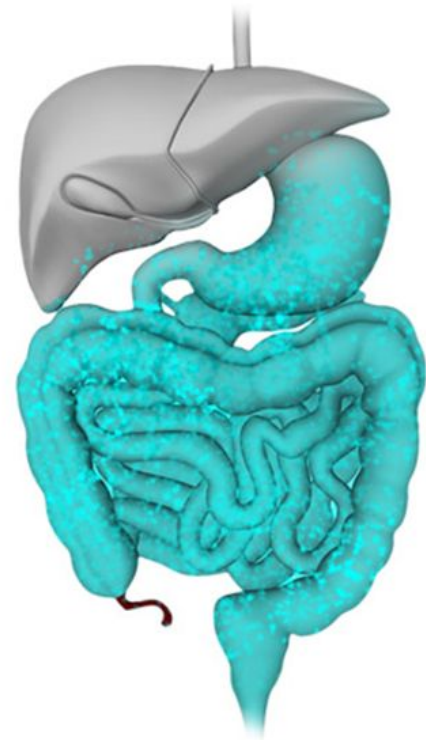
Bacteroides



Prevotella



Ruminococcus

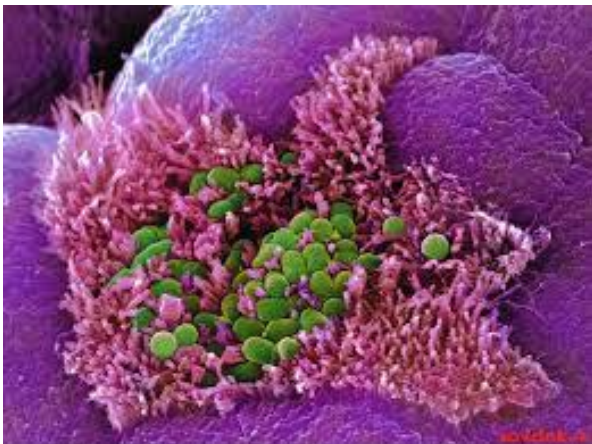


ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

- **состояние организма-хозяина** (диета, антибиотикотерапия, санитарные условия);
- **географические факторы** (регион проживания, климат, культурные традиции, др.)
- **микробный профиль окружающей среды**

Микробиом кишечника является важной системой для поддержания гомеостаза между индивидуумом и внешней средой

Разбалансировка кишечной микробиоты может приводить к дисфункции и к болезням



ТЕОРИЯ «ИСЧЕЗАЮЩЕЙ МИКРОБИОТЫ»

В конце XIX - XX веке на фоне улучшения качества и повышения продолжительности жизни населения появились новые и получили распространение редкие заболевания. Полагают, что это связано с драматическими **изменениями в составе микробиоты человека**

Причины?



Теория «гигиены» - снижение «контакта» человека в раннем детстве с инфекционными агентами, симбиотическими микроорганизмами, паразитами, приводит к увеличению частоты аллергических заболеваний, связанных с «неправильным» развитием иммунной системы

Сформулирована: Дэвид Страчан (David Strachan), 1989 год
«Family size, infection and atopy: The first decade of the 'hygiene hypothesis» («Сенная лихорадка, гигиена и величина семьи») / British Medical Journal

«За последнее столетие уменьшение величины семей, улучшение бытовых условий и более высокие стандарты личной гигиены уменьшили вероятность перекрестного инфицирования в семьях. Это, возможно, привело к более широкому распространению аллергических болезней...»

Используется для объяснения пищевой аллергии и широкого спектра других аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета 1 типа, рассеянного склероза), воспалительных заболеваний кишечника, некоторых видов рака, болезни Альцгеймера

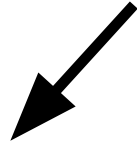
ДОВОДЫ:

- в развитых странах неуклонно растет заболеваемость аллергией и аутоиммунными заболеваниями;
- заболеваемость аллергией и аутоиммунными заболеваниями в городах значительно выше, чем в сельской местности;
- люди из слаборазвитых стран страдают иммунными заболеваниями редко, но когда они переселяются в развитые страны, вероятность заболевания резко возрастает;
- дети из многодетных семей болеют меньше единственных детей в семье;
- люди, жившие в доиндустриальную эпоху, болели меньше современников

Положения:

- микробная экспозиция в ранний период жизни защищает от аллергий и аутоиммунных заболеваний;
- распространенность аллергических заболеваний у детей в развитых странах продолжает расти, они «слишком чистые», а за прогресс в общественной гигиене приходится расплачиваться аллергией;

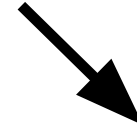
Детализация теории «гигиены»



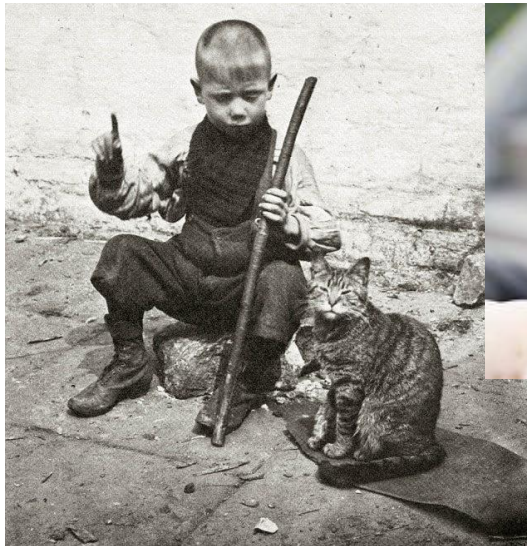
**Гипотеза
«старых друзей»**
Г. Рук, 2003 г.



**Гипотеза
микробного разнообразия**
П. Матрикарди, 2010 г.



**Гипотеза
истощения биома**
М. Блазер, 2006 г.

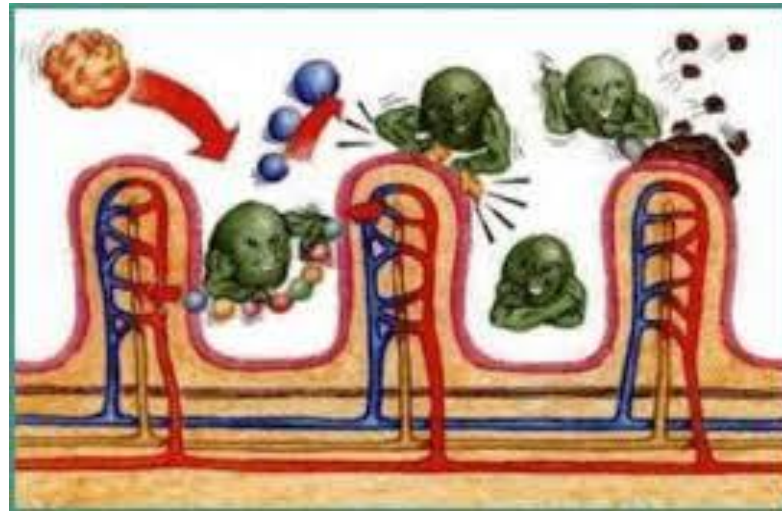


Гипотеза «старых друзей»

- ✓ для нормального развития иммунной системы человеку нужны не микроорганизмы, вызывающие детские инфекции (или другие инфекции, возникшие относительно недавно – в последние 10 тыс. лет), а **микробы, которые эволюционировали одновременно с иммунной системой млекопитающих**, и человек стал настолько зависим от них, что в их отсутствие его иммунная система не может ни развиваться, ни функционировать нормально;
- ✓ эти микроорганизмы, наиболее вероятно, включают **древние виды бактерий, существовавшие в той же среде, что и человек**; бактерии, населяющие кожу, пищеварительный тракт и дыхательные пути человека и живущего с ним животных; вирусы и гельминты, вызывающие состояние хронической инфекции или носительства, которые смогли выработать специфические иммунорегуляторные взаимоотношения с иммунной системой человека

Механизмы действия микроорганизмов – «старых друзей»

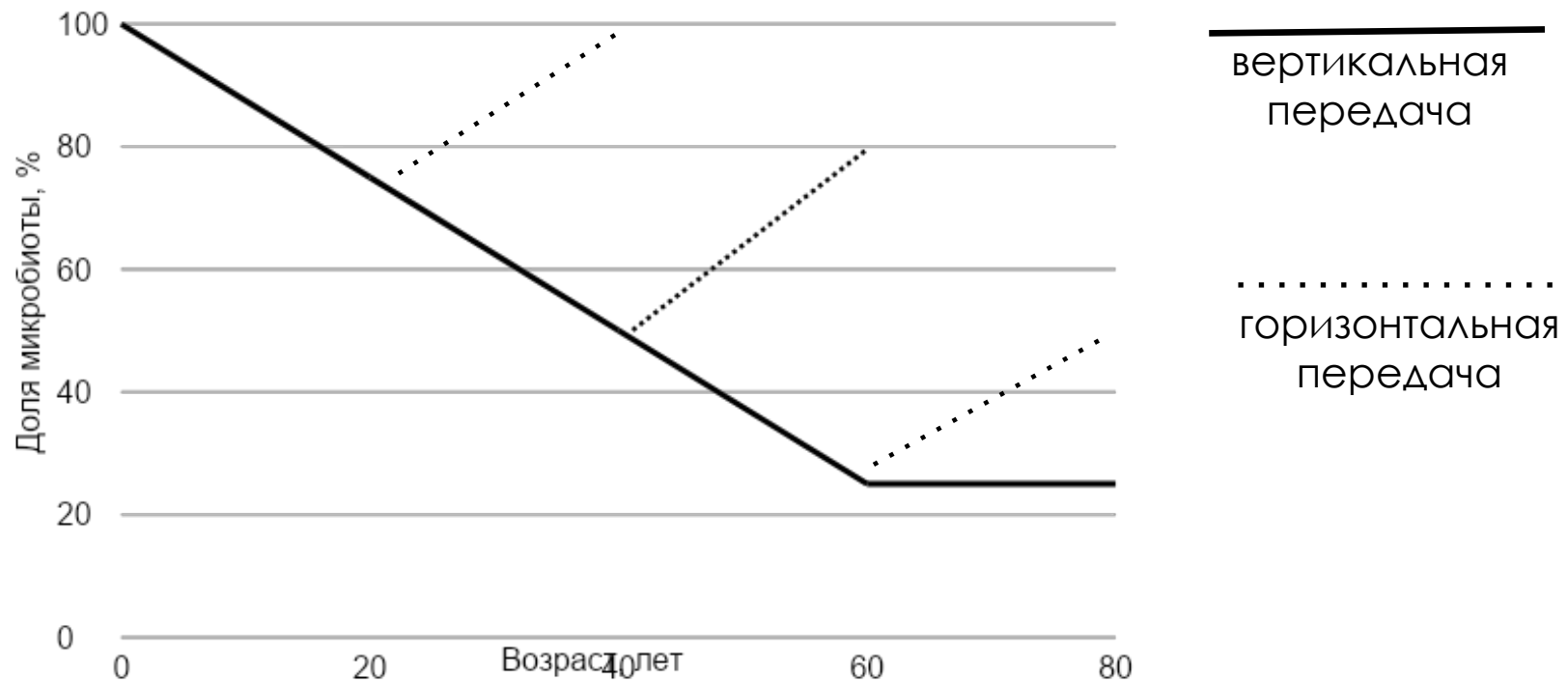
- ✓ **иммунорегулирующее взаимодействие с Toll-подобными рецепторами человека;**
- ✓ **конкуренция за цитокины, рецепторы главного комплекса гистосовместимости и факторы роста, необходимые для иммунного ответа;**
- ✓ **реципрокное ингибирование между иммунными ответами: сильный иммунный ответ против определенных антигенов микробов – «старых друзей» ослабляет ответ против аутоантигенов и аллергенов пищевых продуктов**



Гипотеза микробного разнообразия

- ✓ ключевым фактором для формирования и регуляции иммунной системы является **разнообразие и динамика бактерий**, населяющих кишечник и другие отделы организма, а не стабильная колонизация определенными видами;
- ✓ иммунная система эмбриона схожа с компьютером, в котором имеются программы, но отсутствуют данные. Во время гестации и в раннем детском возрасте при контакте с различными микроорганизмами формируется **«база данных»**, которая позволяет иммунной системе распознавать вредные агенты и реагировать на них, а после устранения опасности возвращаться в нормальное состояние;
- ✓ в отношении аллергических заболеваний **важнейшими временными точками** микробной экспозиции являются ранний период внутриутробного развития, более поздние сроки гестации, а также первые дни и месяцы после рождения

Гипотеза «истощения биома»



✓ при уменьшении числа и разнообразия видов в одном поколении, снижается вероятность их вертикальной передачи следующему поколению;

✓ уменьшение горизонтальной передачи микроорганизмов на фоне изменения экологии человека не позволяет преодолеть последствия низкой вертикальной передачи и создает феномен «возрастной когорты»

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕОРИИ «ГИГИЕНЫ»

Аллергические состояния возникают вследствие неадекватного иммунного ответа на чужеродные антигены, которые опосредуются **T-хелперами 2 типа (Th2)**, продуцирующими IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 и IgE

Бактерии и вирусы вызывают иммунный ответ, опосредуемый **T-хелперами 1 типа (Th1)**, характеризующийся секрецией IL-2, интерферона- γ и фактора некроза опухолей.

Th1- и Th2-ответы являются реципрокно ингибиторными (при активации одного другой подавляется). Аллергические заболевания развиваются вследствие недостаточной стимуляции Th1-звена, способствующего развитию клеточного иммунитета, и избыточной стимуляции Th2-звена, которое отвечает за гуморальный иммунитет.

Факторами, способствующими преобладанию **Th1-фенотипа**, являются наличие старших братьев или сестер, большой размер семьи, раннее посещение детских коллективов, инфекции (туберкулез, корь), проживание в сельской местности и контакт с животными.

Иммунный ответ с доминированием **Th2-фенотипа** связан с частым использованием антибиотиков, западным образом жизни, городской средой, диетой, повышенной чувствительностью к клещам, домашней пыли и тараканам.

ТЕОРИЯ «ГИГИЕНЫ»: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

- в отсутствие инфекции значительно сокращается популяция долгоживущих Т-лимфоцитов и увеличивается количество аутореактивных Т-клеток (повышается риск развития аутоиммунных заболеваний);
- у мышей NOD, со спонтанно развивающимся сахарным диабетом, риск возникновения этого заболевания можно значительно снизить, если инфицировать их гельминтом *Schistosoma mansoni*;
- безмикробных мышей и мышей SPF (с гарантированным отсутствием определенного патогена) можно защитить от развития бронхиальной астмы, индуцированной с помощью ингаляции аэрозоля овоальбумина (аллергическое воспаление), при раннем воздействии симбиотических микроорганизмов;
- экспозиция вирусам может снижать риск развития сахарного диабета 1 типа, при этом ключевое значение имеет время экспозиции. Ранний контакт с вирусами семейства Коксаки, ротавирусами, вирусом лимфоцитарного хориоменингита оказывает протекторный эффект, но если животные впервые сталкиваются с этими вирусами в более позднем возрасте (например, при отлучении от матери), у них повышается риск развития аутоиммунных заболеваний

ТЕОРИЯ «ГИГИЕНЫ»:

ДАННЫЕ ЭПИДИМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- ✓ улучшение гигиенических условий в Гане (и других странах Африки) сопровождается ростом заболеваемости иммунологической патологией (*Addo-Yobo et al., 2007*)
- ✓ проживание в городских условиях и высокий социально-экономический статус связаны с более высокой частотой бронхоспазма (*Weinberg et al., 2000*)
- ✓ дети фермеров значительно реже имеют аллергические заболевания по сравнению со сверстниками из семей, занимающихся другой деятельностью; аллергический ринит и бронхиальная астма реже развиваются у детей, подвергающихся высокому воздействию бактериального эндотоксина (*Braun-Fahrlander et al., 2002*).
- ✓ наличие в семье кошек и/или собак защищает детей от аллергии, причем наблюдался аддитивный эффект с увеличением количества, видов и размеров домашних животных (*Ownby et al., 2002*)
- ✓ у детей (выборка – 1000 детей 7-8 лет) из семей, в которых посуду мыли ручным способом, риск развития аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита, был на 43% ниже, чем у детей из семей, имеющих посудомоечную машину (*Hesselmar et al., 2015*)

ТЕОРИЯ «ГИГИЕНЫ»: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

- пробиотики не могут заново «познакомить» кишечник с микробами; терапевтически значимые бактерии пока не установлены; изменение образа жизни может повысить микробную экспозицию, однако соотношение пользы и риска данного подхода не известно
- естественные роды, длительное грудное вскармливание, физический контакт между братьями и сестрами, игры на свежем воздухе «в грязи» и т. д. способствуют снижению риска аллергических заболеваний;
- **гельминтотерапия** – способ лечения заболеваний путем контролируемого заражения личинками/яйцами гельминтов. Активно исследуется при аутоиммунных заболеваниях (болезнь Крона, рассеянный склероз, бронхиальная астма, др.) и заболеваниях другого происхождения (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз). Помимо гельминтов, в качестве потенциального метода лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний изучаются другие инфекционные организмы, в частности простейшие.
- отсутствуют доказательства, что снижение общепринятых стандартов чистоты и гигиенических мероприятий может повлиять на распространенность хронических аллергических заболеваний; однако это может повысить риск инфекционных заболеваний

МИКРООРГАНИЗМЫ – ДРУЗЬЯ ИЛИ ВРАГИ?

адаптация / коэволюция

условия среды

?

Симбионты

Патогены



ПОСЛЕДСТВИЯ ИСЧЕЗНОВЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ МИКРОБИОТЫ

Helicobacter pilory

древний представитель микробиоты, колонизирующий желудок

регуляция кислотности (pH)

регуляция продукции гормонов

H. pilory +

- атрофия желудка;
- гипохлоргидрия;
- повышение риска рака желудка

*развитие у детей ожирения,
сахарного диабета 2 типа,
метаболического синдрома –
???*

регуляция синтеза адипокинов
на стадии роста и развития

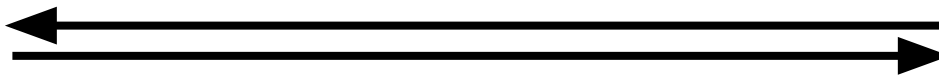
*снижение заболеваемости
язвенной болезнью
и раком желудка*

*увеличение частоты
рефлюксной эзофагеальной
болезни, пищевода Баррета,
аденокарциномы пищевода*

H. pilory -

- риск гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, аденокарциномы пищевода и желудка

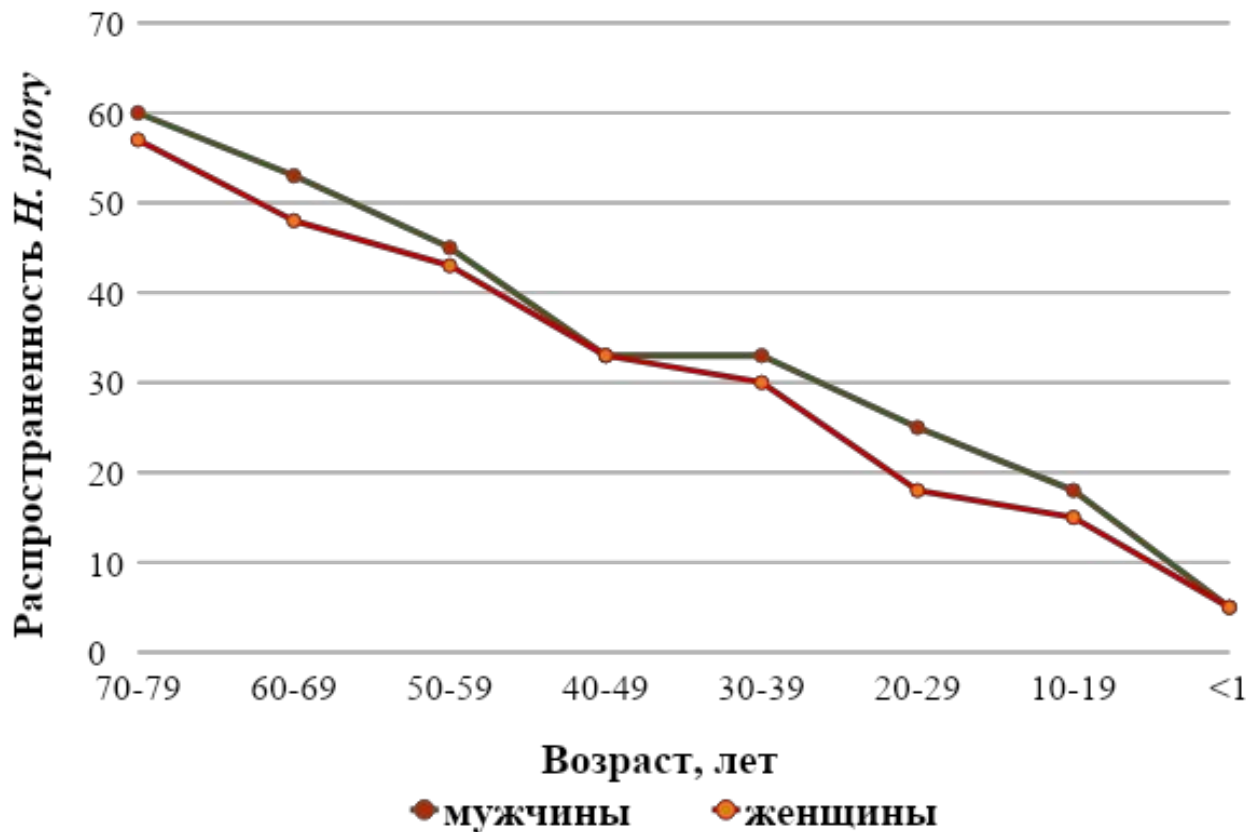
H. pilory +



H. pilory -

снижение риска развития в детском возрасте бронхиальной астмы, аллергического ринита, кожных аллергических заболеваний

увеличение риска развития в детском возрасте аллергических заболеваний



Распространенность H. pilory в желудке жителей США и Западной Европы 40-60 лет назад достигала 80 %, сейчас <10 %

Распространенность (%) H. pilory в желудке жителей США в зависимости от возраста

РЕКОЛОНИЗАЦИЯ СВОБОДНОЙ ЭКОНИШИ

Helicobacter pilory -?

1 колонизация собственными микроорганизмами, которые практически не передаются другим людям

2 другие микроорганизмы не смогут использовать ресурсы желудка так же эффективно и общее число резидентных бактерий останется низким

3 при отсутствии конкуренции другие микроорганизмы экзогенного происхождения заполнят освободившуюся эконошу (более вирулентные, чем исчезающий)

Общее правило: чем более доминирующую роль играл в определенном биотопе исчезающий микроорганизм, тем более заметна его потеря (в том числе на физиологическом уровне) и выше риск замены высоко вирулентным организмов

ПОСЛЕДСТВИЯ ИСЧЕЗНОВЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ МИКРОБИОТЫ

Staphylococcus pneumoniae vs *Staphylococcus aureus*

экологические конкуренты

КОЛОНИЗИРУЮТ НОСОГЛОТКУ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ЯВЛЯЮТСЯ ЧАСТЬЮ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ДАННОЙ ЭКОНИШИ

ВЫЗЫВАЮТ ПНЕВМОНИИ, ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, МЕНИНГИТ, ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

- **ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККА;**
- **АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ**

**СЕЛЕКЦИЯ
ВИРУЛЕНТНЫХ КЛОНОВ**

ЭКСПАНСИЯ *S. aureus* ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ

ЭПИДЕМИИ ИНФЕКЦИЙ К ЛЮДЕЙ, НЕ НАХОДИВШИХСЯ В СТАЦИОНАРЕ И НЕ ПРИНИМАЮЩИХ АНТИБИОТИКИ

ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИКАМИ В СУБТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗАХ (СТАТ) 50-е годы XX века



*эффект тем выше,
чем раньше
начинать СТАТ*

*эффект
антибактериальных,
но не антигрибковых
препаратов*

*увеличение скорости роста
и эффективности кормления
(прирост массы тела)*

*использование антибиотиков
в качестве кормовых добавок
в США и Западной Европе
сейчас запрещено!!!*

ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИКАМИ В СУБТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗАХ (СТАТ)



постоянный прием низких доз антибиотиков

- *нарушение состава микробиоты кишечника;*
- *изменение сигналов, поступающих из кишечника;*
- *изменение процессов метаболизма*

Периодический / систематический прием терапевтических доз антибиотиков

- *нарушение состава и функциональной активности микробиоты кишечника*



ПОСЛЕДСТВИЯ ???

КАК СПАСТИ МИКРОБИОТУ ?