МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

Господа, за микробами последнее слово!

Л. Пастер

Мы встретили врага, и он в нас самих

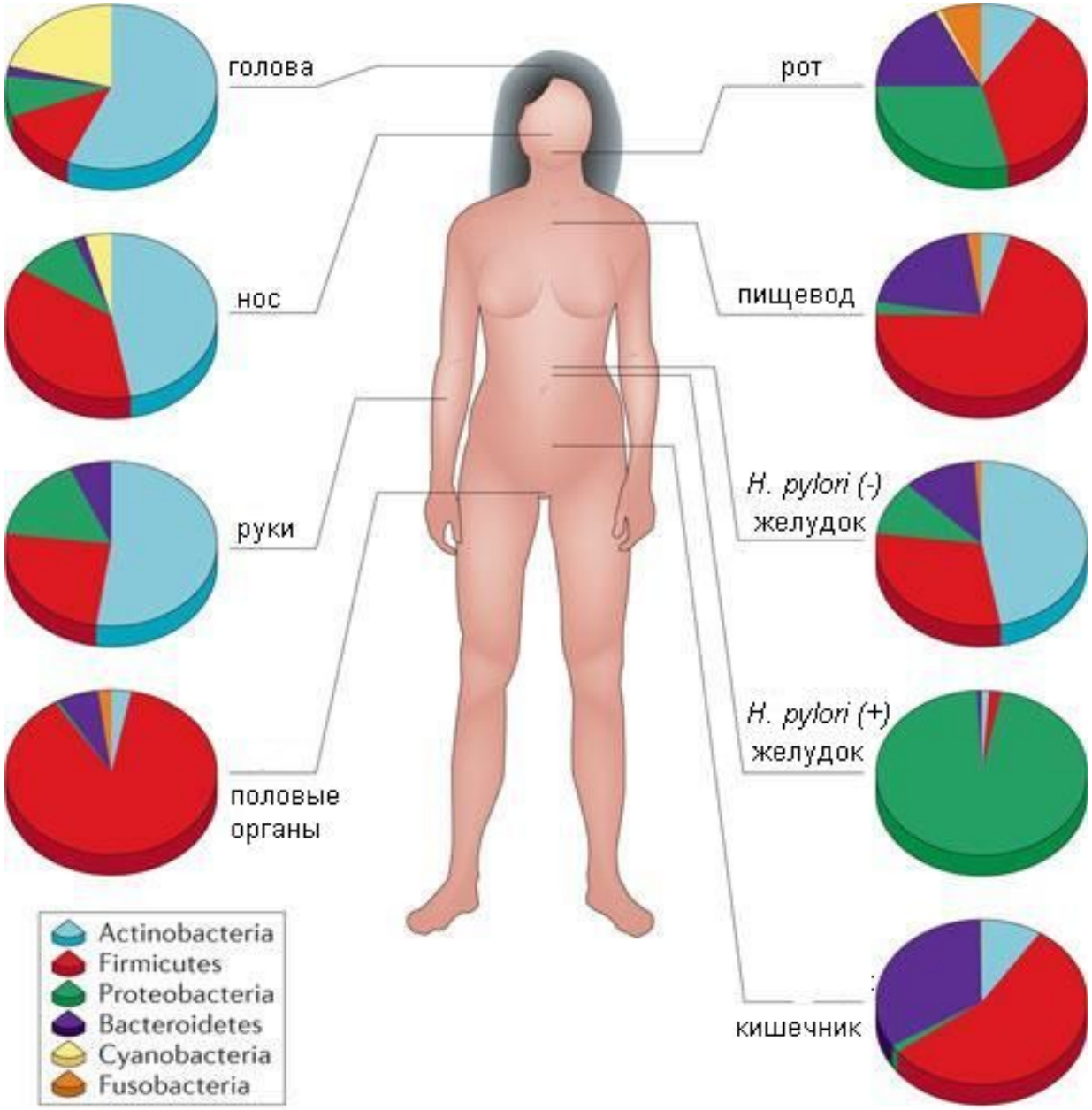
В. Келли

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

остается стабильным на протяжении жизни

влияет на предрасположенность человека к определенным заболеваниям

2011 год

Анализ видового состава кишечной микробиоты

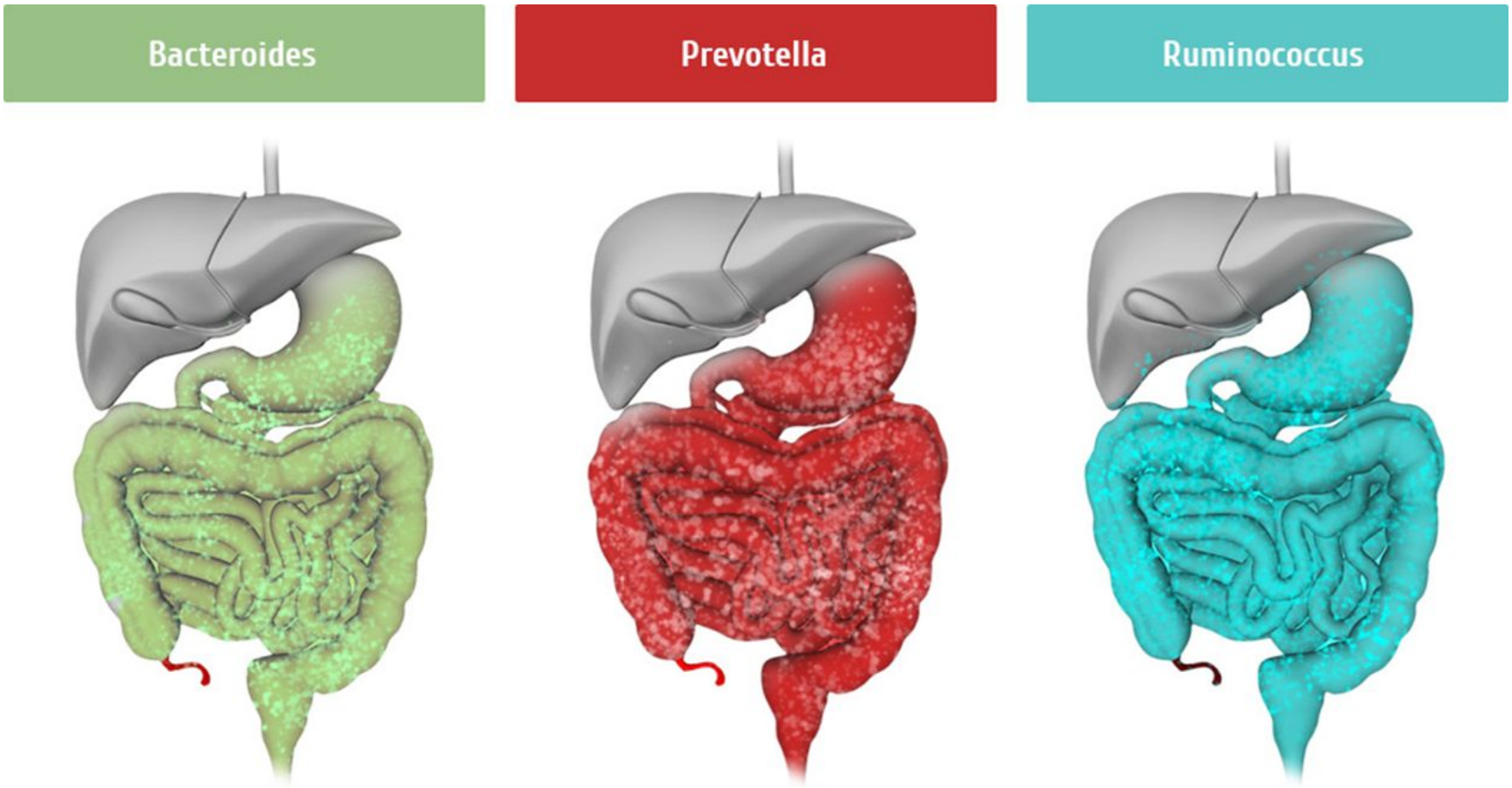
33 человек 6 национальностей:

датчане
испанцы
итальянцы
французы
американцы
японцы

ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОТИПОВ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

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

ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОТИПОВ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

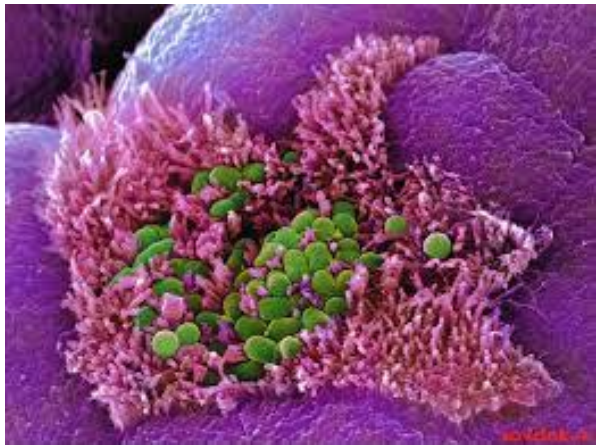


ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

- ***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:

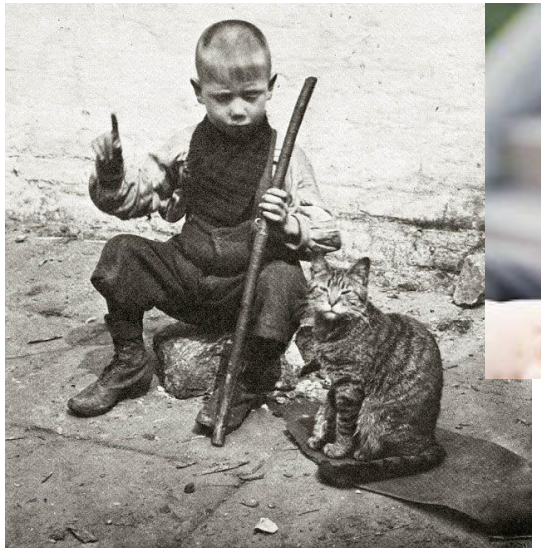
- микробная экспозиция в ранний период жизни защищает от аллергий и аутоиммуных заболеваний;
- распространенность аллергических заболеваний у детей в развитых странах продолжает расти, они «слишком чистые», а за прогресс в общественной гигиене приходится расплачиваться аллергией;

Детализация теории «гигиены»

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

Гипотеза микробного разнообразия
П. Матрикарди, 2010 г.

Гипотеза истощения биома
М. Блазер, 2006 г.



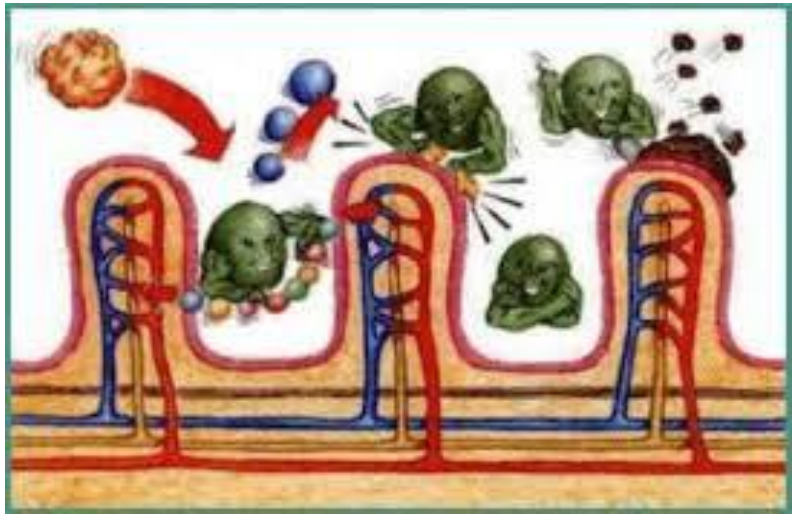
Гипотеза «старых друзей»

- ✔ 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**



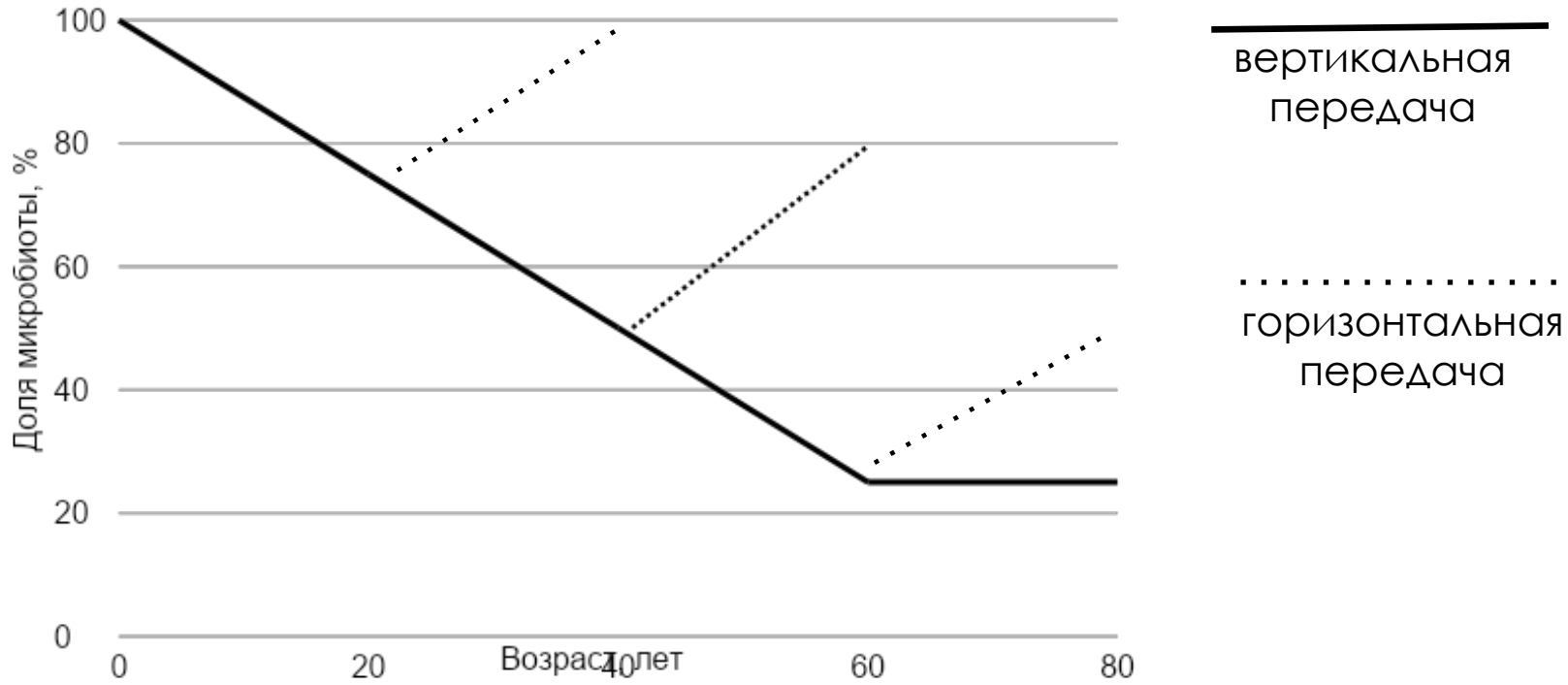
Гипотеза микробного разнообразия

- ✔ 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 **Т-хелперами 2 типа (Th2)**, продуцирующими IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 и IgE

Бактерии и вирусы вызывают иммунный ответ, опосредуемый **Т-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 котов 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

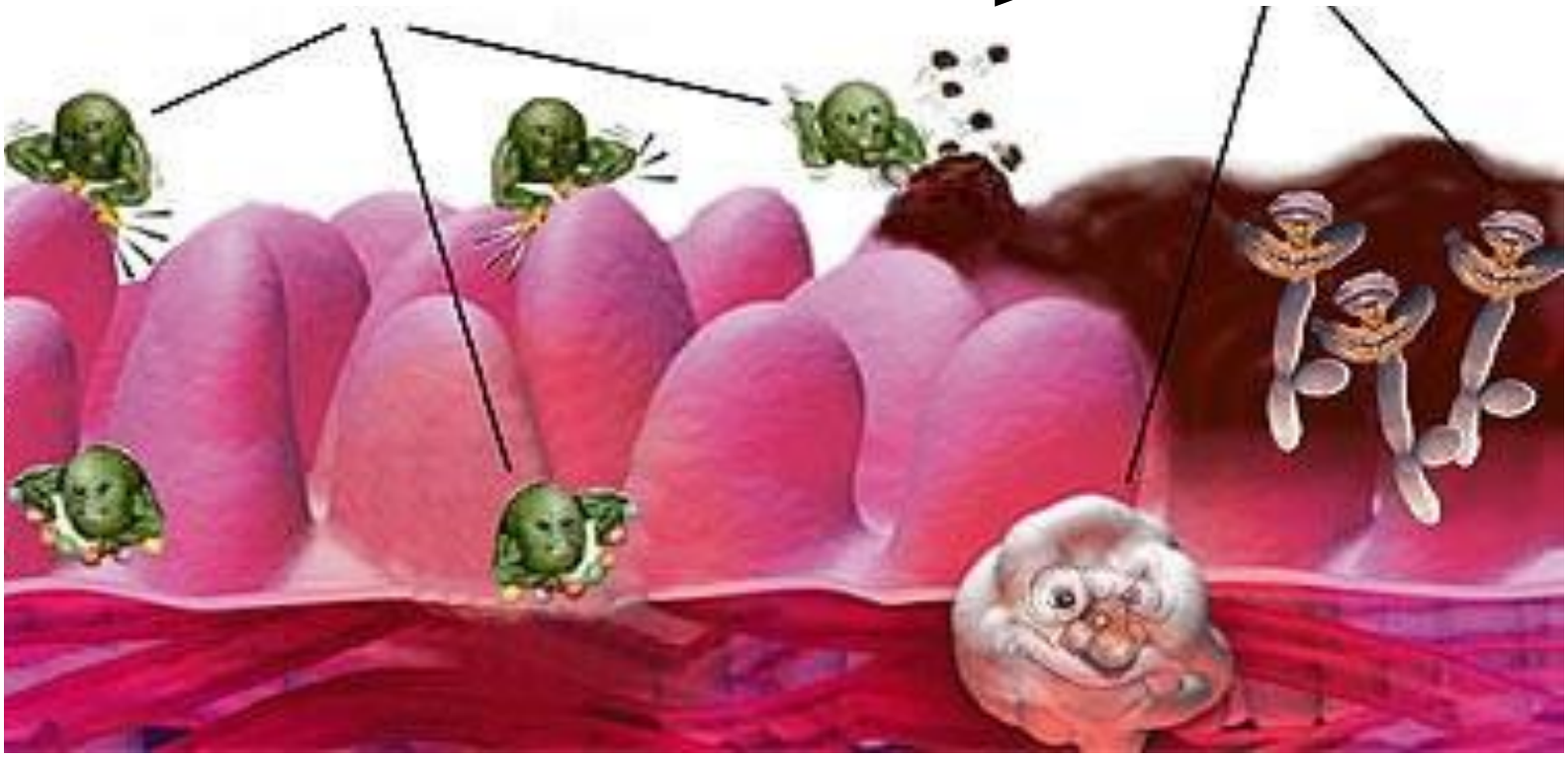
МИКРООРГАНИЗМЫ – ДРУЗЬЯ ИЛИ ВРАГИ?

адаптация / коэволюция

условия среды

?

Симбионты ⟷ **Патогены**



ПОСЛЕДСТВИЯ ИСЧЕЗНОВЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ МИКРОБИОТЫ

Helicobacter pilory

древний представитель микробиоты, колонизирующий желудок

регуляция кислотности (pH)

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

регуляция продукции гормонов

снижение заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка

увеличение частоты рефлюксной эзофагеальной болезни, пищевода Баррета, аденокарциномы пищевода

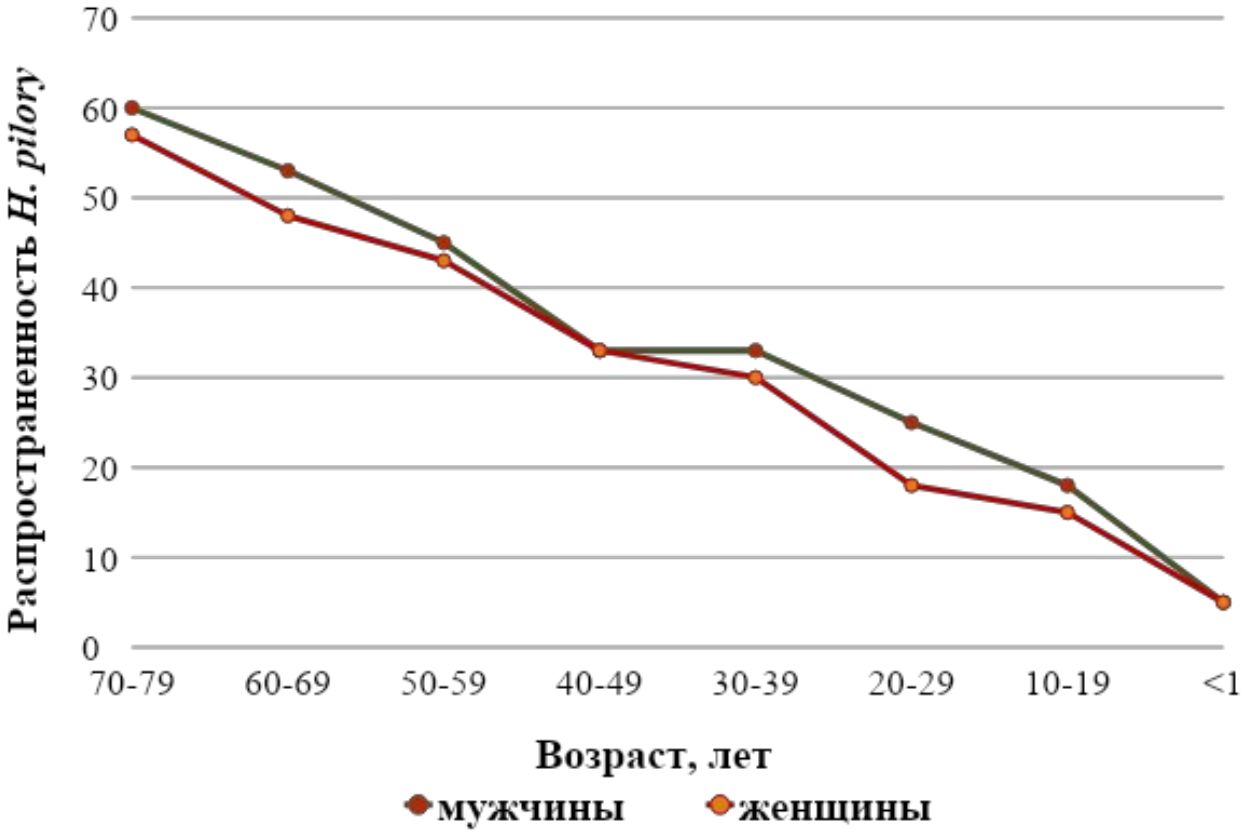
H. pilory -

- 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 эконишу (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 эконишн

вызывают пневмонии, заболевания верхних дыхательных путей, менингит, инфекционный эндокардит

- ***вакцинация против пневмококка;***
- ***антибиотикотерапия***

селекция вирулентных клонов

экспансия внебольничных метициллинрезистентных штаммов S. aureus

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 ?