

Человек и его бактерии

ОТКУДА, КАК, ЗАЧЕМ: ОТВЕЧАЕМ НА ГЛАВНЫЕ ВОПРОСЫ О КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЕ.

_____ ТЕЛО СРЕДНЕГО ЧЕЛОВЕКА ВЕСИТ ОКОЛО 70 КГ И СОДЕРЖИТ 70–80 ТРЛН КЛЕТОК, но все это не совсем человек. Примерно половине от общего числа клеток составляют наши микроскопические спутники: простейшие, грибы и бактерии, населяющие организм. Ученые находят внутри людей более тысячи видов прокариот, и в пересчете на гены они намного превосходят самого человека. В наших клетках насчитывается около 22 тыс. кодирующих последовательностей, а у всех этих микробов — порядка 8 млн.



■ **АННА ПОПЕНКО**, кандидат биологических наук, руководитель отдела исследований микробиоты биомедицинского холдинга Atlas Biomed.

Они в изобилии встречаются на поверхности кожи и слизистых. Внутренние жидкости и органы тела в норме практически стерильны — за исключением пищеварительного тракта. Здесь, прежде всего в толстом кишечнике, обитает процветающее сообщество микроорганизмов, на которое приходится до 3% всей массы тела. Средний человек носит в себе 1,5–2,5 кг кишечной микрофлоры, во влиянии которой на его жизнь и здоровье ученые только начинают разбираться. Однако уже ясно, что бактерии не бесполезные нахлебники. Эта микробиота синтезирует ценные вещества, защищает от инфекций, влияет на развитие многих болезней. Даже если вы страдаете избыточным весом, возможно, винить в этом стоит не собственную любовь к сладкому, а именно микробов.

ОТКУДА БЕРУТСЯ БАКТЕРИИ?

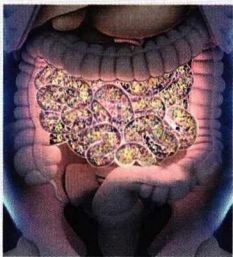
Кишечная микрофлора имеется у млекопитающих и птиц, рыб и насе-

комых. Даже у примитивной гидры можно найти симбиотические бактерии, хотя на полноценное сообщество они и не тянут. «Можно сказать, что как только у животных появилась пищеварительная трубка, так ее сразу же заселили микроорганизмы, — говорит Анна Попенко, руководитель отдела исследований микробиоты биомедицинского холдинга Atlas Biomed. — Большая часть этих бактерий встречается в почве, хотя существуют и специализированные разновидности, "эндемики кишечника". Скажем, *Faecalibacterium prausnitzii* чаще выделяют из человека, чем из окружающей среды». Все пути, которыми бактерии попадают в организм, пока неизвестны. Считается, что эмбрион стерилен и проглатывает своих первых микробов в процессе появления на свет — при прохождении через родовые пути матери или с ее кожи в случае кесарева сечения. Дальнейшее заселение осуществляется при груд-

ном вскармливании.

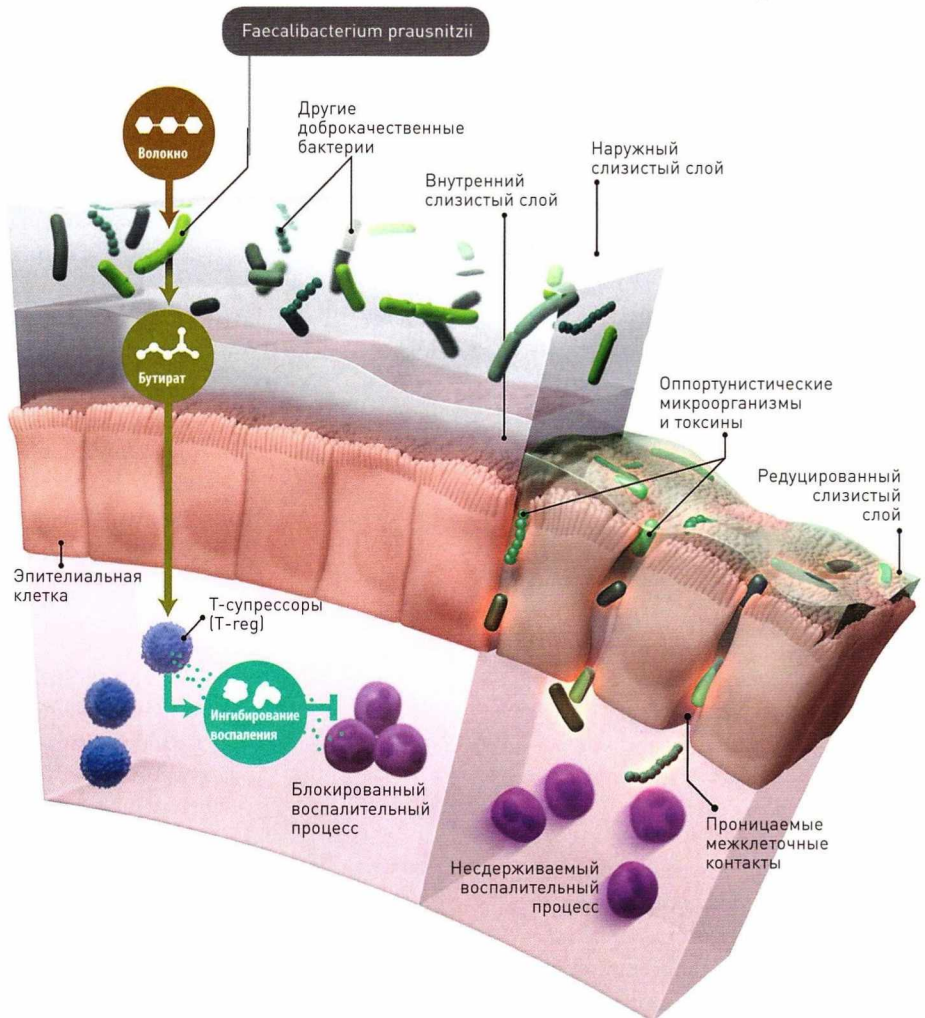
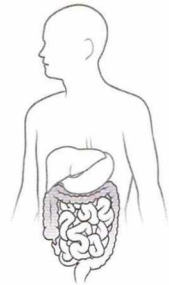
А в два-три года, когда ребенок окончательно переходит на твердую пищу, его микрофлора уже становится похожей на полноценную взрослую.

В кишечнике селятся и простейшие, и грибы, но на них приходится не более 1–2% здоровой микробиоты. В основном речь идет о безъядерных клетках бактерий — например, представителях родов *Bacteroides*, *Enterococcus* и кишечной палочке (*Escherichia coli*), которые встречаются у всех без исключения здоровых людей. Вообще здесь находят десятки видов, которые для удобства разделяют на три группы в соответствии с их ролями



БАКТЕРИИ И ГРИБЫ населяют весь пищеварительный тракт, но большая их часть находится в толстом кишечнике — именно их обычно имеют в виду, говоря о кишечной микрофлоре.

ДО 5% БАКТЕРИАЛЬНОГО НАСЕЛЕНИЯ КИШЕЧНИКА СОСТАВЛЯЮТ ОППОРТУНИСТЫ *FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII*. Побочные продукты их жизнедеятельности — короткоцепочечные жирные кислоты, в том числе масляная (бутират), — стимулируют работу Т-супрессоров, регуляторных клеток иммунной системы. Так само присутствие микробов в слизистой сдерживает развитие воспалительных процессов в организме.



в экосистеме организма: симбионты, патогены и оппортунисты. Патогенов, таких как клостридии, в норме не должно быть вовсе (или крайне мало). Подавляющее большинство представляют оппорту-

нисты — бактероиды. «Это такой балласт: они не вредят организму, но и пользы не приносят, — поясняет Анна. — Хотя, возможно, мы просто пока не знаем, чем именно они полезны». Наконец, до 20%

кишечной микрофлоры составляют симбионты — бифидо- и лактобактерии, важные для поддержания здоровья.

ЗАЧЕМ ОНИ НУЖНЫ? Вопреки распространенному мнению, в пи-

щеварении микробиота напрямую не участвует, хотя ее нехватка может спровоцировать неприятную симптоматику и в целом повлиять на здоровье. В основном переработка пищи заканчивается в тонком кишечнике, а дальше, в толстой кишке, где обитает практически вся масса бактерий, про-

В НОРМЕ

FAECALIBACTERIUM PRAUSNITZII, как и многие другие микроорганизмы, колонизируют слизистую оболочку. При нехватке разнообразных растительных волокон они могут переходить на питание сахарами самой слизистой, вызывая ее истощение.

исходит лишь обратное всасывание воды. Местным микробам достается клетчатка — сложные растительные углеводы, с которыми человеческий организм самостоятельно не справляется. Питаясь этими

остатками, симбионты продуцируют полезные вещества, в частности масляную кислоту, которая служит основным источником энергии для клеток-энтероцитов, производящих слизь. Местные бактерии выделяют и некоторые витамины, в том числе группы В, хотя до сих пор неясно, попадают ли они в кровь: считается, что всасывание витаминов происходит выше по желудочно-кишечному тракту, в тонкой кишке. Кроме того, лактобактерии синтезируют серотонин и гамма-аминомасляную кислоту, которые являются важными нейромедиаторами и теоретически могут влиять на настроение и поведение. Но, опять же, науке неизвестно, способны ли эти соединения из кишечника проникать в кровь и преодолевать гематоэнцефалический барьер, чтобы добраться до мозга.

Зато совершенно ясно, что микрофлора воздействует на иммунитет, причем уже самим фактом своего существования. Молочнокислые бактерии вызывают закисление среды кишечника, делая ее неблагоприятной для развития болезнетворных микробов. Дисбиоз — нехватка этих симбионтов — быстро приводит к заселению ЖКТ клостридиями

и другими патогенами. Попадая в организм с пищей, они проходят через желудок и тонкий кишечник, вызывая тяжелые инфекции уже в толстой кишке, не занятой «правильными» бактериями. В описанной ситуации и микробы-оппортунисты могут вести себя не лучшим образом. «Те же бактериоиды — это грамотрицательные бактерии, их поверхность покрыта липополисахаридами, — рассказывает Анна Попенко. — Когда такие клетки гибнут и распадаются, мелкие молекулы липополисахаридов через стенки кишечника попадают в кровотоки. Это вызывает реакцию со стороны иммунитета и приводит к вялотекущему системному воспалению». Подобный процесс изнуряет иммунную систему и ослабляет весь организм. Вялотекущее воспаление может нарушать перистальтику кишечника, вызывать расстройства пищеварения и даже приводить к депрессии.

НЕУЖЕЛИ ОНИ ВЛИЮТ НА МОЗГ?

Воздействие микрофлоры на другие системы и органы, а тем более на поведение, остается спорным. В некоторых случаях она действительно способна улучшить или, наоборот, ухудшить состояние

Микрофлора сильно влияет на иммунитет, причем уже самим фактом своего существования.

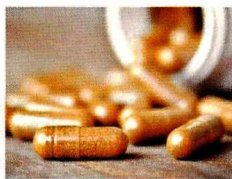
больного, но почему это происходит, пока неизвестно. «Яркий пример — расстройства аутистического спектра, — добавляет Анна. — У таких детей почти всегда отмечаются нарушения состава микрофлоры и особенности процесса пищеварения».

В самом деле, показано, что у модельных лабораторных мышей, проявляющих признаки классического аутизма, недостает обычных для них *Bacteroides fragilis*. Но если подкормить животных препаратом, содержащим эти микробы, симптомы понемногу исчезают. Однако выводы о роли бактерий в развитии расстройств аутистического спектра делать рано: исследования на людях показывают, что нарушения микрофлоры скорее следствие, чем причина аутизма и могут



быть связаны с крайней избирательностью таких людей в пище. Тем не менее состояние и работа кишечника способны непосредственно воздействовать на мозг посредством блуждающего нерва, который соединяет его с центральной нервной системой. Через этот канал мозг контролирует работу пищеварения, однако

связь здесь двусторонняя, сигналы движутся не только сверху вниз, но и снизу вверх. Недаром опыты на тех же мышках показали: если скормить им лошадиные дозы антибиотиков, убивая нормальную микрофлору, то у грызунов нарушается синтез нейротрофического фактора мозга, что приводит к снижению естественного уровня



■

УЧЕНЫЕ ПЫТАЮТСЯ ПРЕВРАТИТЬ ОБРАЗЦЫ здоровой донорской микрофлоры в сухой лиофилизированный порошок, который можно вносить в организм в виде удобных капсул.

тревожности. Пересадка микроорганизмов от таких мышек другим линиям меняет и их поведение.

Активные исследования микрофлоры начались совсем недавно, во второй половине 2010-х годов. Это связано прежде всего с дешевой и доступностью технологий массового секвенирования ДНК.

Известны случаи, когда вместе с микробами реципиент получал и избыточный вес своего донора.

КАК ИСПРАВИТЬ МИКРОБИОТУ?

Сегодня ученые и медики могут взять образец фекалий (каловые массы состоят из кишечных бактерий почти на две трети), выделить фрагменты ДНК и по ним оценить всю широту и разнообразие микробов кишечника. Полное метагеномное секвенирование расшифровывает всю ДНК в образце, позволяя определить бактерии и грибы, заметить потенциально устойчивые к антибиотикам штаммы и т.д. Более простой и доступный вариант — проанализировать только гены, кодирующие рибосомную 16S РНК. Такие молекулы имеются исключительно у бактерий и служат важным маркером для определения их вида. «Установив видовой состав бактерий, мы можем сравнить его с характерными профилями микробиоты здоровых и больных людей, — продолжает Анна Попенко. — В холдинге Atlas мы идентифициру-

ем отклонения, связанные с повышенным риском развития пяти заболеваний: ожирения, диабета второго типа, язвенного колита, болезни Крона и атеросклероза. Если что-то не так, мы рекомендуем пациентам коррекцию микробиоты». Воздействовать на бактериальное население кишечника можно тремя способами. Первый — это антибиотиками, мощное оружие, способное выкашивать целые популяции бактерий без разбора. Такая терапия приводит к резкому изменению микробиоты, которая потом требует долгого восстановления, причем без гарантии, что все вернется в норму. Другой, более мягкий вариант — питание. Главная пища кишечных бактерий — клетчатка, причем разные микробы утилизируют разные ее виды. По результатам тестов специалисты могут рекомендовать продукты, которые содержат те или иные волокна и будут способствовать закреплению нужных микробов. Наконец, активно развивается третий способ коррекции микробиоты — фекальная трансплантация, позволяющая перенести все разнообразие бактерий от здорового донора больному. Биомассу выделяют,

очищают и вводят перорально, через гастроэнтеральную трубку или с помощью клизмы. «В некоторых странах фекальная трансплантация уже одобрена при клостридиальной инфекции, — добавляет Анна. — Эта болезнь не всегда лечится даже с помощью долгой терапии антибиотиками, а новая процедура помогает избавиться от проблемы буквально за один-два сеанса». Однако, заимствуя чужую микробиоту, крайне важно убедиться в здоровье донора. Мы плохо понимаем, как и на что бактерии могут повлиять, и последствия порой бывают самые неожиданные. Например, известны случаи, когда вместе с микробами реципиент «в нагрузку» получал и избыточный вес донора. Как именно это происходит, пока неясно. «Опыты на мышах показывают, что если в микробиоте имеются бактерии *Akkermansia*, то животные не толстеют даже на высококалорийной диете, — поясняет Анна. — Эти микробы живут на стенке кишечника и питаются муцинами, основными белками слизи. Но почему они влияют на ожирение, мы не знаем».

ИМ

Раньше, чтобы установить вид бактерии, ее требовалось вырастить в лаборатории и идентифицировать по виду клеток и колоний. Это долго, дорого, а главное, не слишком подходит для анаэробных бактерий, которые плохо переносят кислород, а именно они составляют львиную долю кишечной микробиоты.

