

Н. В. Дубинина

Национальный фармацевтический университет, 61001 Харьков

ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

Роль микрофлоры в жизни человека, поддержании его здоровья и долголетия неоспорима. Микрофлора кишечника человека выполняет множество функций. Среди особенно важных можно назвать поддержание естественной резистентности макроорганизма и иммунизирующее действие. В течение жизни качественный и количественный состав кишечной микрофлоры может меняться в зависимости от возраста человека, применения лекарственных препаратов (особенно антибиотиков), особенностей питания, заболеваний инфекционной и неинфекционной природы. В результате многочисленных мониторинговых исследований характера и последствий при нарушении микробиоценоза кишечника получены данные о причинно-следственной связи нарушений в кишечном биоценозе с заболеваниями не только желудочно-кишечного тракта, но и сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, аллергическими, аутоиммунными болезнями, преждевременным старением. Современные исследования свидетельствуют о том, что старение организма человека характеризуется значительными изменениями в видовом спектре кишечной флоры. Проанализированы опубликованные данные, которые свидетельствуют о формировании микробиоценоза, об изменениях, характерных для патологических состояний и процессов старения организма, а также необходимости разработки рациональных подходов к возможному решению проблем здоровья и долголетия.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, бактерии, антибиотики, дисбиоз, патологические состояния, здоровье, старение, пробиотики, пребиотики.

В настоящее время возрос интерес к кишечной микрофлоре и ее влиянию на здоровье, болезни человека и процессы старения. Результаты научных исследований проведенных за последнее время, свидетель-

ствуют о связи кишечного биоценоза с заболеваниями не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями [22], аллергическими [23], аутоиммунными болезнями [6], преждевременным старением [6, 8] и др. На интенсивность данного процесса влияют как состояние микробиоценозов (плотность микробных популяций, скорость их размножения), так и уровень естественной резистентности организма хозяина. Немаловажную роль играют и дополнительные факторы, влияющие на микробные сообщества — такие, как антимикробная, химио- и иммуномодулирующая терапия [8].

Недостаточные исследования возрастных изменений по изучению состава микрофлоры кишечника человека затрудняют четкое понимание влияния этих изменений на микробную популяцию. Это, в свою очередь, замедляет выработку возможных терапевтических стратегий, которые смогли бы свести к минимуму или исключить такие изменения.

Целью работы является анализ опубликованных данных, которые свидетельствуют о формировании микробиоценоза, об изменениях, характерных для патологических состояний и процессов старения организма, а также необходимости выработки рациональных подходов к возможному решению проблем здоровья и долголетия.

В кишечнике человека находится около 500 видов микроорганизмов, общее число которых достигает 10^{14} , что на порядок выше общей численности клеточного состава человеческого организма [7]. Изначально стерильный ЖКТ начинает заселяться организмами в течение первых часов после рождения. Колонизация кишечника микроорганизмами происходит сразу после рождения микробами из внешней среды и при грудном вскармливании — протеобактериями, но уже к 5–10 дню содержащиеся в молоке бифидобактерии младенческих штаммов становятся доминирующими. Они составляют 60–91 % микробиоты детей, находящихся на грудном вскармливании и около 50 % — на искусственном [18]. По мнению авторов [19], эти бактерии могут модулировать экспрессию генов в микроорганизмы для создания оптимальной среды для себя и могут подавлять рост других бактерий, которые попадают в экосистему позже. После добавки ребенку прикорма состав нормофлоры кишечника постепенно приобретает черты микробиоценоза взрослого типа, при этом возрастает количество облигатных анаэробов — таких, как бактероиды [8].

Определенные группы микроорганизмов расселяются в различных местах пищеварительного тракта, в последующем достигая баланса между полезными и потенциально опасными бактериями таким образом, что поддерживается здоровье хозяина. Часть микроорганизмов нормофлоры благодаря адгезивным свойствам плотно связана со слизистой кишечника, формируя биопленку (гликокаликс-слизь-иммуноглобулин А). Биопленка покрывает слизистую кишечника, защищая ее от дегидратации, физической и химической агрессии, атак микроорга-

низмов и паразитов, токсинов бактерий [8]. Другая часть микроорганизмов нормофлоры сосредоточена в дистальном направлении, и в толстой кишке в 1 г кала содержится 10^{11} бактерий, что составляет 30 % сухого остатка кишечного содержимого [7]. Так, в желудке и двенадцатиперстной кишке число бактерий из-за кислотности обычно ограничивается 10^1 – 10^4 бактерий на грамм содержимого. Бактерии в тонком кишечнике являются условными анаэробами, представлены в основном лактобациллами и энтерококками. От двенадцатиперстной кишки до толстой кишки количество бактерий постоянно увеличивается, пока не достигнет плотности клеток до 10^{11} – 10^{12} КОЕ/г фекалий в прямой кишке [2].

В верхней части кишечного тракта время транзита значительно меньше, чем в толстой кишке и, следовательно, клеточная плотность бактерий в этом отделе обычно ниже, составляя 10^6 – 10^{10} КОЕ/г. Кроме того, образование слизи способствует естественному процессу вымывания, который защищает клетки эпителия от патогенов. В бактериальной флоре толстой кишки преобладают виды облигатных и условных анаэробов — таких, как бактероиды, зубактерии, бифидобактерии, лактобациллы и клостридии [9]. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает другим жизненно важным органам, что позволяет выделить ее в самостоятельный орган [7].

Микрофлора кишечника защищает от колонизации экзогенными патогенными микроорганизмами. Например, кишечные палочки, энтерококки, бифидобактерии и ацидофильные палочки обладают выраженными антагонистическими свойствами и способны подавлять рост патогенных микроорганизмов [7]. Нормофлора подавляет рост уже имеющихся в кишечнике патогенных микроорганизмов после конкуренции за питательные вещества и участки связывания, а также выработки определенных ингибирующих рост патогенов субстанций (например, бактериоцинов). Кроме того, бактерии участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов. Одна из основных функций микробиоты — иммулотропная, способствующая стимуляции синтеза иммуноглобулинов, потенцированию механизмов неспецифической резистентности, формированию системного и местного иммунитета, комплекса защитных белков, лизоцима, а также стимуляции лимфоидного аппарата кишечника и созревания системы фагоцитирующих мононуклеаров [8].

Видовой спектр кишечной флоры человека подвержен существенным изменениям в зависимости от возраста и состояния здоровья [4]. У новорожденных детей состав фекальной микрофлоры менее сложный, чем у взрослых [16]. С возрастом уменьшается количество бифидобактерий и растет число энтеробактерий и клостридий [17, 21, 25]. Было также отмечено, что с возрастом уменьшается количество бактероидов [23], которые могут нарушать метаболический профиль микрофлоры [20].

Микробиота кишечника худых и полных также имеет существенные различия. Это было доказано в эксперименте на животных и в клинических наблюдениях за людьми [8].

Существуют различия по видовому составу микрофлоры биопленки толстого кишечника здоровых и больных людей разных возрастных групп. Так, у "здоровых" взрослых людей значительно чаще обнаруживаются *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus lactis*, *Escherichia coli (normal)*, анаэробные кокки, бактероиды, *Staphylococcus epidermidis*, которые являются представителями нормальной микрофлоры просвета толстого кишечника [4]. Кроме того, в группе здоровых выявляется общее превалирование *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *Enterococcus* (гем+), *Pseudomonas aeruginosa* [11]. Патогенные микроорганизмы у здоровых выделяются очень редко [10].

У больных людей чаще выделяются *S. aureus*, *Enterobacter spp.* и *Candida albicans*, при этом только у больных встречаются *Providencia spp.*, *Hafnia spp.*, неферментирующие грамотрицательные бактерии [1]. Еще в 1907 г., И. И. Мечников высказал предположение, что причиной многих заболеваний является совокупное действие на клетки и ткани макроорганизма разнообразных токсинов и метаболитов, продуцируемых микробами, во множестве обитающими прежде всего в пищеварительном тракте [6]. По его мнению, продолжительность жизни может существенно возражать, а скорость старения организма уменьшаться при элиминации из кишечника с помощью антагонистически активных микроорганизмов (например, болгарской палочки) гнилостной микрофлоры и с прекращением всасывания в кровь ее токсических метаболитов [13].

Современные исследования свидетельствуют о том, что старение организма человека характеризуется значительными изменениями в видовом спектре кишечной флоры. Это проявляется в снижении количества жизнеспособных бактерий из рода *Bacteroides*, увеличении числа протеолитических бактерий — таких, как фузобактерии, пропионибактерии и клостридии, росте числа и видового разнообразия молочнокислых бактерий [2, 24, 25]. Наблюдается ослабление ферментативной активности типичной кишечной палочки, появление гемолитических штаммов, новых штаммов бактерий, резистентных к антибактериальным препаратам, а также широкого распространения вирусных и грибковых заболеваний, возрастающей алергизации населения, снижению иммунной реакции в кишечнике, повышению восприимчивости к желудочно-кишечным инфекциям [13–15].

Прием большого количества антибиотиков в течение жизни, нерациональное и несбалансированное питание, стрессы и другие факторы могут приводить к дисбактериозам, которые с возрастом встречаются чаще. По определению А. М. Уголева, дисбактериоз — изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающее под влиянием различных факторов: характера питания, изменения перистальтики кишечника, возраста, воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, стресса, тяжелых заболеваний и др. [12]. В настоящее время чаще используется термин "дисбиоз". Этим подчеркивается факт участия в кишечном биоценозе не только бактерий, но и других микроорганизмов. [3]. По мне-

нию Г. М. Кременчуцкого, клинические проявления дисбиоза и связанных с ним эндогенных инфекций зависят не только от установленных нарушений в микрофлоре организма, но и его компенсаторных возможностей. Существует большое количество различных этиологических факторов, приводящих к нарушению нормобиоценоза. Неоснованная и нерациональная лекарственная терапия является одной из более частых причин. Лекарственные (особенно антибиотикозависимые) дисбактериозы отличаются наибольшей стабильностью и могут иметь серьезные последствия. Длительное неполноценное или несбалансированное питание (с избытком белков, жиров или углеводов), употребление рафинированных, с низким содержанием пищевых волокон, ферментов, витаминов, голодание и др. приводят к определенным изменениям микробного спектра кишки. Так, большое количество жиров (60 % и более) приводит к увеличению числа энтерококков и бактероидов, избыток в рационе животных белков способствует увеличению клостридий, бактероидов, гнилостной и гноеродной микрофлоры, приобретению патогенности кишечной палочкой. В случае преобладания легкоусвояемых углеводов это приводит к росту аэробной условно-патогенной флоры [7]. Диагноз "дисбиоз" нельзя поставить основным, так как все изменения микрофлоры вторичны и необходимо искать основную причину. Лечить всегда необходимо сначала основное заболевание и одновременно воздействовать на нарушенный биоценоз.

Для восстановления и корректировки микрофлоры кишечника существуют современные подходы и алгоритмы, к которым относятся: удаление условно-патогенной флоры, функциональное питание (специализируемые продукты на основе пробиотической микрофлоры, пребиотиков, сырья растительного и животного происхождения) и использование препаратов для восстановления микрофлоры кишечника (пробиотики и пребиотики) [6]. Именно коррекция микрофлоры кишечника с применением про- и пребиотиков, по мнению авторов [8], может привести к формированию новых представителей и использованию в качестве лекарственных средств пре- и пробиотиков. По мнению Ю. В. Конева [5], здравоохранение будущего, скорее всего, будет включать в себя персонализированную диагностику микробиоты человека для определения состава пребиотиков или пробиотиков, необходимых для обеспечения баланса между макро- и микроорганизмами.

Сегодня уже не подвергается сомнению тот факт, что состояние микрофлоры кишечника способствует хорошему здоровью человека и долголетию. Изучение микробиологии кишечника ставит новые задачи в биологии и медицине. Недостаточные исследования возрастных изменений состава микрофлоры кишечника затрудняют четкое понимание влияния этих изменений на микробную популяцию. Это замедляет выработку возможных терапевтических стратегий, которые смогли бы свести к минимуму или исключить такие изменения. Однако дальнейшее изучение влияния микрофлоры толстого кишечника на здоровье и долголетие человека поможет в решении этих проблем, а также проблем, связанных с профилактикой заболеваний.

Список использованной литературы

1. *Ардатская М. Д., Дубинин А. В., Минушкин О. Н.* Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевт. архив. — 2001. — № 2. — С. 67–72.
2. *Беляева Л. Е.* Способно ли регулярное потребление "функциональной пищи" замедлить скорость атерогенеза? // Вестник ВГМУ. — 2012. — **11**, № 3. — С. 15–27.
3. *Варичев А. Н., Гелашвили Д. Б., Соловьева И. В.* Статистический анализ видового состава сообществ симбиотических микроорганизмов биопленки толстого кишечника здоровых и больных людей различных возрастных групп // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. — 2010. — № 2. — Р. 383–387.
4. *Дисбиоз кишечника.* Руководство по диагностике и лечению: 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. — СПб.: Информ Мед., 2009. — 276 с.
5. *Конев Ю. В.* Эндотоксин и метаболический синдром // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. — 2012. — № 11. — С. 26–34.
6. *Костюкевич О. И.* Влияние кишечной микрофлоры на здоровье человека. От патогенеза к современным методам коррекции дисбиоза // Рос. мед. журн. — 2011. — № 5. — С. 304–308.
7. *Кременчуцкий Г. Н., Рыженко С. А., Вальчук С. И.* Роль микроэкологии организма человека принципы ее коррекции. — Днепропетровск: Пороги, 2003. — 230 с.
8. *Лабезник Л. Б., Конев Ю. В.* Микробиота толстой кишки и составляющие метаболического синдрома // Эксперимент. и клин. Гастроэнтерология. — 2014. — № 5. — С. 33–39.
9. *Парахонский А. П.* Основные механизмы — типы старения // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исследований. — 2011. — № 6. — С. 49.
10. *Разживин А. П.* Дисбиотические состояния у детей: клиника, диагностика и лечение. — Н. Новгород: НГМА, 1999. — 72 с.
11. *Соколова К. Я., Соловьева И. В.* Дисбактериозы: теория и практика / Под ред. В. А. Княжева. — Н. Новгород: Изд-во НГТУ, 1999. — 198 с.
12. *Уголев А. М.* Теория адекватного питания и трофология. — СПб.: Наука, 1991. — 272 с.
13. *Усенко Д. В., Горелов А. В.* Пробиотики и пробиотические продукты: возможности и перспективы применения // Вопр. соврем. педиатрии. — 2004. — 3, № 2. — С. 50–54.
14. *Черкасов А. Д.* 10-летний опыт применения комплексной оздоровительной системы // Фундаментальные исследования. — 2007. — Вып. № 12. — С. 267–269.
15. *Щербаков П. Л., Иваников И. О., Кудрявцева Л. В., Митрохин С. Д.* Микроэкология желудочно-кишечного тракта // Рос. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 15–20.
16. *Chun O. K.* Daily consumption of phenolics and total antioxidant capacity from fruits and vegetables in the American diet // J. Sci. Food Agric. — 2005. — **85**. — Р. 1715–1724.
17. *Dlugasova K.* Modulation of connexin-43 by n-3 fatty acids in the aorta of old spontaneously hypertensive rats // J. Physiol. Pharmacol. — 2009. — **60**, № 3. — Р. 63–69.
18. *Donovan S. M.* Promoting bifi do bacteria in the human infant intestine: why, how and which? // J. Ped. Gasroenterol. Nutr. — 2011. — **52**, 6. — Р. 648–650.

19. *Fisher R., Dechend R., Qadri F.* et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct rennin inhibitors improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension // *Hypertension*. — 2008. — **51**, 2. — P. 540–546.
20. *Huang P. H., Chen Y. H., Tsai H. Y.* et al. Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — **30**. — P. 869–871.
21. *Huycke M. M., Gaskins H. R.* Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models // *Exp. Biol. Med.* (Maywood)— 2004. — **229**. — P. 586–597.
22. *Isolauri E., Kalliomaki M., Laitinen K., Salminen S.* Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: a novel target in allergic disease // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — **14**. — P. 1368–1375.
23. *Lorenz M. A., Wessler S., Follmann E.* et al. Constituent of green tea, epigallocatechin gallate activates endothelial nitric oxide synthase by a phosphatidylinositol-3-OH-kinase, cAMP-dependent protein kinase-, and Akt-dependent pathway and leads to endothelial-dependent vasorelaxation // *Biol. Chem.* — 2004. — **279**. — P. 6190–6195.
24. *Mitsuoka T.* Intestinal flora and aging // *Nutr. Rev.* — 1992. — **50**. — P. 438–446.
25. *Mitsuoka T., Hayakawa K.* The fecal flora of man I. Communication: the composition of the fecal flora of ten healthy human volunteers with special reference to the *Bacteroides fragilis* group and *Clostridium difficile* // *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg.* — 1972. — **261**. — P. 43–52.
26. *Proal A. D., Albert P. J., Marshall T. G.* Autoimmune disease in the era of the metagenome // *Autoimmun. Reviews.* — 2009. — **8**, № 7. — P. 639–644.
27. *Wang X., Zhu L., Huang J.* et al. Resveratrol-induced augmentation of telomerase activity delays senescence of endothelial progenitor cells // *Chin. Med. J.* — 2011. — **124**. — P. 4310–4315.

Поступила 19.02.2016

ФОРМУВАННЯ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ І ПРОЦЕСИ СТАРІННЯ

Н. В. Дубініна

Національний фармацевтичний університет, 61001 Харків

Роль мікрофлори в житті людини, підтримці його здоров'я і довголіття незаперечна. Мікрофлора кишечника людини виконує безліч функцій. Серед особливо важливих можна назвати підтримання природної резистентності макроорганізму та імунізуючу дію. Протягом життя якісний і кількісний склад кишкової мікрофлори може змінюватися в залежності від віку людини, застосування лікарських препаратів (особливо антибіотиків), особливостей харчування, захворювань інфекційної і неінфекційної природи. В результаті численних моніторингових досліджень про характер і наслідки при порушенні мікробіоценозів кишечника отримані дані про причинно-наслідкові зв'язки при порушеннях в кишковому

біоценозі із захворюваннями не тільки шлунково-кишкового тракту, а й серцево-судинної системи, ожирінням, цукровим діабетом, злоякісними новоутвореннями, алергічними, аутоімунними хворобами, передчасним старінням. Сучасні дослідження свідчать про те, що старіння організму людини характеризується значними змінами у видовому спектрі кишкової флори. Проаналізовано опубліковані дані, які свідчать про формування мікробіоценозу, про зміни, які характерні для патологічних станів і процесів старіння організму, а також необхідності вироблення раціональних підходів до вирішення проблем здоров'я і довголіття.

INTESTINAL MICROFLORA AND ITS IMPACT ON HUMAN HEALTH AND AGING

N. V. Dubinina

The National University of Pharmacy, 61001 Kharkov

The fundamental role of microflora in human life, health maintenance and longevity is unquestionable. Human gut microflora has many functions, among which mentioning should be made of the maintenance of natural resistance of macroorganism and immunization. During the lifecourse the qualitative and quantitative composition of intestinal microflora undergoes changes relative individual age, use of drugs, dietary habits, infectious and non-infectious diseases. A series of investigations about the character and consequences of intestinal microbiocenosis disturbances have established the cause-and-effect relationships at intestinal biocenosis disturbances not only of the gastrointestinal tract diseases but also of the cardiovascular diseases, adiposity, diabetes, cancer, allergies, autoimmune disease, premature aging. Contemporary research data indicate that human aging is characterized by significant species-specific changes of the intestinal flora. The aim of this work was to analyze literature data describing formation of microbiocenosis as well changes specific for pathological conditions and aging processes. A need of elaboration of rational approaches to resolution of the problems of health and longevity is emphasized.

Сведения об авторе

Н. В. Дубинина — доцент кафедри мікробіології, вірусології і іммунології, к.м.н.
(dubinina_nata13@mail.ru)