



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-4-10

## Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника\*

Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Сас Е. И.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6)

## The evolution of the concept of the intestinal microbial-tissue complex\*

V. B. Grinevich, Yu. A. Kravchuk, E. I. Sas

Military Medical Academy named after S. M. Kirov (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6)

**Для цитирования:** Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Сас Е. И. Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 4–10. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-4-10

**For citation:** Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Sas E. I. The evolution of the concept of the intestinal microbial-tissue complex. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11): 4–10. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-4-10

✉ Corresponding author:

**Сас Евгений Иванович**

Evgeny I. Sas

doctorsas@rambler.ru

**Гриневич Владимир Борисович**, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), д.м.н., профессор

**Кравчук Юрий Алексеевич**, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

**Сас Евгений Иванович**, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

**Vladimir B. Grinevich**, Head of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education, DSci, professor;

*Scopus Author ID: 7005167197, ORCID: 0000-0002-1095-8787*

**Yuri A. Kravchuk**, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education; *ORCID: 0000-0001-8347-0531*

**Evgeny I. Sas**, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education; *ORCID: 0000-0002-8445-8363*

## Резюме

Желудочно-кишечный тракт человека представляет собой одну из самых больших площадей соприкосновения между внутренней средой хозяином и факторами окружающей среды.

Важнейшим функциональным элементом этого взаимодействия является микробно-тканевой комплекс желудочно-кишечного тракта, а его проницаемость определяется как ключевая опция в реализации механизмов адаптации и гомеостаза.

Микробиота представлена в различных интерпретациях основными четырьмя доменами (археи, бактерии или эубактерии, эукариоты и вирусы). Объединение этих доменов в таксон Биота (Biota), предполагает необходимость использования термина биота-тканевой комплекс, более полно отражающего сложные взаимодействия всех микробно-тканевых комплексов организма.

**Ключевые слова:** микробиота, микробно-тканевой комплекс желудочно-кишечного тракта, биота-тканевой комплекс

## Summary

The human gastrointestinal tract is one of the largest in area — points of contact between the internal environment of the host and environmental factors.

The most important functional element of this interaction is the microbial — tissue complex of the gastrointestinal tract, and its permeability is defined as a key option in the implementation of the mechanisms of adaptation and homeostasis.

The microbiota is represented in various interpretations by the main four domains (archaea, bacteria or eubacteria, eukaryotes and viruses). The combination of these domains into the Biota taxon suggests the need to use the term biota-tissue complex, which more fully reflects the sophisticated interactions of all microbial-tissue complexes of the body.

**Keywords:** microbiota, microbial-tissue complex of the gastrointestinal tract, biota — tissue complex

\* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

\* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Желудочно-кишечный тракт человека (ЖКТ) представляет собой один из самых больших (площадью 350–400 м<sup>2</sup>) интерфейсов – точек соприкосновения между внутренней средой хозяином и факторами окружающей среды. В среднем за время жизни из окружающей среды через ЖКТ человека проходит около 60 тонн пищи вместе с множеством микроорганизмов, которые участвуют в регуляторных процессах и могут создавать серьезную угрозу для здоровья человека [1]. Сообщество бактерий, архей и вирусов, колонизирующих ЖКТ, называется «кишечная микробиота» оно развивалось вместе с хозяином в течение многих тысячелетий, образуя сложные и взаимовыгодные отношения [2, 3]. Число микроорганизмов, населяющих ЖКТ, по разным оценкам, превышает 10<sup>14</sup>, что в 100 раз больше, чем общее количество клеток человека, а геномное содержание микробиома превышает геном человека более чем в 200 раз [2, 4, 5]. Вследствие огромного количества бактериальных клеток в организме хозяина и значительного вклада в метаболические процессы населяющих его микроорганизмов «кишечную микробиоту» часто называют «суперорганизмом» [4, 6].

Нормальная микрофлора кишечника имеет чрезвычайно важное общебиологическое значение для жизнедеятельности организма человека. Приоритет в формировании классических представлений о роли микробиоценозов и характере взаимоотношений между макро- и микроорганизмами принадлежит отечественным исследователям (И. И. Мечников, А. М. Уголев).

Современный период истории изучения микробиоценоза кишечника до недавнего времени был насыщен противоречиями и спорами. Однако, выполненные в последние годы многочисленные научные исследования с использованием новых высокотехнологичных методик не оставляют сомнений в эволюционно-сложившемся единстве микробиоты и организма человека в целом. В настоящее время повсеместно идет речь о существовании так называемого «сверхорганизма», в качестве доминирующей морфо-функциональной основы которого выступает микробно-тканевой комплекс кишечника (МТКК).

Экосистема ЖКТ в значительной степени характеризуется обменом энергией и информацией (в виде молекул) между внутрипросветными составляющими (микробиота, питательные вещества и т.д.) и хозяином. Пищевые молекулы и вещества, поступающие из окружающей среды (витамины, микроэлементы), необходимы для выживания хозяина, но они также являются важными элементами, которые влияют на кишечную микробиоту и производимые ею регуляторные факторы. То, как эти компоненты в целом взаимодействуют с клетками кишечника, объясняет сложные и скоординированные события, происходящие в ЖКТ. Гомеостатическая связь, начинающаяся с кишечного эпителия, включает в себя продукты питания, попадающие в ЖКТ и микробиоту, которые взаимодействуют с иммунной системой слизистой оболочки и кишечной нервной системой (ЭНС).

Кишечный эпителий состоит из отдельных типов кишечных эпителиальных клеток (КЭК),

которые обеспечивают связь между хозяином и просветной средой. Четырьмя наиболее распространенными видами КЭК являются энтероциты, бокаловидные клетки, клетки Панета и энтероэндокринные клетки (ЭЭК) (рис. 1). Энтероциты являются первичными абсорбирующими клетками в эпителии, площадь их поверхности увеличена с помощью апикальных структур микроворсинок. Бокаловидные клетки отвечают за выработку и секрецию белков муцина в просвет кишечника. Муцины являются высокогликозилированными белками, которые не только формируют защиту от внутрипросветных агрессивных факторов, но также обеспечивают среду для облегчения молекулярного обмена между эпителием и окружающей средой, а также создают оптимальные условия для роста сапрофитной микробиоты [7]. Клетки Панета находятся главным образом в кишечных криптах подвздошной кишки и выделяют мощные антимикробные продукты путем высвобождения содержимого гранул [8]. Как таковые, антимикробные пептиды (AMP) секретируются, когда эпителий контактирует с чужеродными микробными молекулами, что способствует подавлению роста патогенных микроорганизмов (в том числе и в исследованиях на гнотобионтах (GF) – мышах, свободных от всех микроорганизмов) [9]. Наконец, ЭЭК производят различные модулирующие нейроэндокринные молекулы. Эти клетки обычно называют «вкусовыми» клетками кишечника, поскольку они широко известны своей хемосенсибилизацией и продукцией молекул, которые контролируют многие аспекты питания, в том числе и аппетит [10].

Другие КЭК важны для регуляции врожденных и адаптивных иммунологических реакций. В частности, М-клетки помогают в иммунологической селекции антигенов через эпителий [11]. М-клетки также способны транспортировать интактные бактерии через эпителий в кишечную лимфоидную ткань. М-клетки часто находятся в тесной связи с дендритными клетками на просветной стороне пейеровых бляшек и лимфоидных фолликулов. Это дает иммунным клеткам первостепенное положение для индукции адаптивного иммунного ответа.

Транспорт молекул в и из просвета происходит как трансэпителиально (через эпителиальные клетки), так и парацеллюлярно (между эпителиальными клетками) [12]. Параклеточный транспорт обеспечивается селективными клеточными соединениями, известными как плотные соединения. Трансэпителиальный транспорт может происходить посредством первичных или вторичных активных транспортных механизмов – первый требует АТФ и белков-носителей, а второй использует градиенты концентрации [13]. Кроме того, рецептор-опосредованный транцитоз также происходит через эпителий (иммуноглобулин А). Эти транспортные механизмы жизненно важны для нормального течения иммунных и нейрональных процессов в слизистой оболочке, обеспечивая доступ информации об изменениях, происходящих в просвете кишечника. Хотя различные апикальные стимулы очень важны для нормального функционирования КЭК, базолатеральные сигналы также могут вызывать не менее значимые

эффекторные процессы в эпителиальных клетках. Таким образом, эпителий обеспечивает барьерные функции динамическим образом, взаимодействуя как с просветными (например, кишечными бактериями), так и с базолатеральными (например, иммунными и нейрональными клетками) отделами кишечника, чтобы инициировать и передавать двусторонние сигналы на границе внешней и внутренней среды.

Нервная система человека делится на две части: центральную нервную систему (ЦНС) и периферическую нервную систему (ПНС), и каждая из них принимает активное участие в поддержании функционального состояния ЖКТ. Связь между ЦНС и ЭНС представлена как симпатическими, так и парасимпатическими нервными волокнами. Покидая задний мозг, парасимпатические и симпатические нервы могут образовывать синапсы непосредственно в ЖКТ. Например, парасимпатический блуждающий нерв, покинув задний мозг, проходит вдоль пищевода через диафрагму и в конечном итоге формирует синапсы в ЖКТ. Как парасимпатические, так и симпатические нервы могут иннервировать непосредственно в мицеллярные ганглии, гладкие мышцы и слизистую оболочку [14]. Кроме того, тазовые нервы, которые берут начало в спинном мозге и выходят через крестцовый спинномозговой нерв, иннервируют дистальную кишку и прямую кишку. Тазовые нервы традиционно характеризуются как парасимпатические, но недавние противоречивые данные Espinosa-Medina et al. предполагают, что они могут быть симпатическими по своему происхождению [15]. Определенную долю сложности к взаимоотношениям нервной системы ЖКТ добавляет факт, что иннервация симпатических ганглиев осуществляется парасимпатическими нервами. Наконец, собственно, ЭНС – это обширная сеть нейронов и глии вдоль желудочно-кишечного тракта; они могут функционировать автономно, но также управляются симпатическим и парасимпатическим нервом. Таким образом, связь между ЦНС и ЭНС является двунаправленной.

Рецепторы кишечных нейронов опосредуют важные функции ЖКТ. Механорецепторы реагируют на давление на слизистую оболочку, а рецепторы растяжения – на растяжение. Хеморецепторы реагируют на различные химические раздражители в просвете, такие как pH, осмолярность и питательные вещества. Кроме того, различные рецепторы ответственны за регулирование обмена жидкости в кишечнике [16]. Подмножества нейронов обычно можно классифицировать по их связям. Внутренние первичные афферентные нейроны (IPAN) – это большие многоаксонные сенсорные нейроны, которые отвечают за обнаружение молекулярных и механических аберраций ЖКТ. Эти нейроны передают сенсорные импульсы другим IPAN, интернейронам и, в конечном счете, внутренним моторным нейронам, которые индуцируют эффекторные функции. IPAN составляют 10–30% нейронов как во внутримышечных, так и в подслизистых сплетениях. Внутренние кишечные афферентные нейроны (IFAN) посылают нейронные импульсы из желудочно-кишечного тракта

в внешние висцеральные ганглии, где симпатические импульсы отправляются обратно в ЭНС для завершения рефлекторной дуги [17]. Интернейроны ответственны за соединение сенсорных и моторных нейронов и, таким образом, распространяют нейронные импульсы. Мышечно-двигательные нейроны находятся вдоль всего желудочно-кишечного тракта в продольном и круговом мышечных слоях и реагируют на сигналы, инициируемые механо- и натяжными рецепторами. Наконец, сосудо- и секретомоторные нейроны управляют жидкостным и молекулярным обменом между сосудистой сетью желудочно-кишечного тракта, тканью и просветом (Рис. 1 и 2).

Кишечные глиальные клетки (EGCs) также являются важными компонентами ЭНС и, как было показано, являются значимыми факторами для поддержания нормальной функциональной активности и трофики слизистой оболочки [18]. Было показано, что EGCs во внутримышечных и подслизистых сплетениях охватывают энтеросольюбильные нейроны, но также ассоциируют с кровеносными сосудами и лимфатическими узлами [19]. Сигнальные молекулы, происходящие из EGCs, участвуют в функциональном развитии типов иммунных клеток ЖКТ.

Взаимоотношения хозяин – микробиота, как следует из вышесказанного, несут сложный характер, реализующийся на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровнях. Эти взаимоотношения часто описываются как комменсализм (один партнер извлекает пользу, а другой, по-видимому, остается безучастным) в противоположность мутуализму (где оба партнера извлекают пользу). Однако применение термина комменсализм в большинстве случаев отражает недостаток у нас данных, или, по крайней мере, сдержанное отношение к влиянию большинства членов этого микробного сообщества на наше здоровье или состояние других членов микробиоты.

Между колониями микроорганизмов и подлежащими структурами имеется тесная структурная и функциональная взаимосвязь, что позволяет их объединить в единый МТКК. МТКК образуют:

- микроколонии бактерий и продуцируемые ими экзополисахариды;
- слизь;
- гликокаликс;
- эпителиальные клетки слизистой оболочки;
- клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.).

Кишечная микрофлора состоит из двух взаимосвязанных популяций: полостная и пристеночная (мукозная) микрофлора. Полостная микрофлора более изменчива, чем мукозная; она более зависима от характера и скорости поступления пищевых субстратов по пищеварительному тракту. В норме основным источником формирования полостной микрофлоры является мукозная микрофлора. Общеизвестно, что для формирования оптимальных количественных и качественных параметров полостной микрофлоры наибольшее значение имеет поступление с пищей неперевариваемых

пищевых волокон. Пищевые волокна выступают одновременно в роли питательного субстрата и матрицы, на которой фиксируются и размножаются представители облигатной микрофлоры, прежде всего бифидо- и лактобактерии.

Мукозная микрофлора колонизирует пристеночную зону слизистой оболочки, где формируется биопленка, состоящая из множества микроколоний и имеющая тесную взаимосвязь с кишечной стенкой.

Структурная связь бактерий и подлежащих структур обусловлена, прежде всего, наличием специфических рецепторов на клетках слизистой оболочки, к которым адгезируются определённые виды бактерий. Элементами бактерий, ответственными за специфическую адгезию, являются поверхностные структуры, содержащие лектины. Своеобразие рецепторов генетически детерминировано у каждого индивидуума. В пределах МТКК происходит постоянный обмен генетическим материалом, регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов, плазмидами. В результате микроорганизмы приобретают рецепторы и другие антигены, присущие макроорганизму и наоборот – феномен «взаимной молекулярной мимикрии». За счёт указанных выше особенностей происходит формирование индивидуального варианта нормальной кишечной микрофлоры. В пользу этого положения свидетельствует феномен конкордантности по этим характеристикам однояйцевых близнецов человека.

Муцин, продуцируемый бокаловидными клетками, а также экзополисахариды бактерий формируют защитную оболочку для колоний микроорганизмов. Помимо защитной функции слизи обеспечивает условия среды обитания микроорганизмов и играет роль посредника во взаимоотношениях бактерий с организмом человека и окружающей средой.

В пределах МТКК существуют сложные трофические связи. Установлено существование равновесного обмена пищевыми субстратами между различными микроорганизмами и кишечным эпителием. Так, известно, что сахаролитические анаэробные микроорганизмы в результате расщепления углеводов, а именно мукополисахаридов, продуцируемых бокаловидными клетками, и полисахаридов поступающих с пищей, образуют короткоцепочечные жирные кислоты – КЦЖК (уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная и др.), которые, в свою очередь, используются колоноцитами в качестве важного источника энергии, обеспечивая до 60–80% энергетических потребностей кишечного эпителия. В ауторегуляции МТКК, помимо уже упомянутых соединений принимают участие протеины, липиды, углеводы, ферменты, низкомолекулярные метаболиты, гормоноподобные вещества и др. Количественные и качественные взаимоотношения тех или иных метаболитов служат сигналом для регуляции состава и активности соответствующего звена экологической системы.

Подобная интеграция позволяет кишечной экологической системе выступать в качестве единого целого, согласованно работающего в интересах организма человека. В роли ведущих регуляторных

механизмов со стороны макроорганизма выступают модуляция характера секреторных и моторных процессов всех органов желудочно-кишечного тракта, а также «плазморея», то есть поступление компонентов плазмы крови непосредственно в пристеночную зону слизистой оболочки. Кишечная микрофлора постоянно получает оперативную информацию о состоянии макроорганизма в виде потока пищевых и регуляторных молекул и немедленно реагирует на меняющиеся условия изменением своей метаболической активности, а также количественных соотношений в микробиоценозе.

Описанная система взаимоотношений эволюционно обусловлена и направлена, в первую очередь, на поддержание гомеостаза экологической системы «организм человека – нормальная микрофлора» в меняющихся условиях среды. Поэтому изменения в составе и локализации нормальной микрофлоры следует рассматривать, прежде всего, с позиции адаптации и компенсации в целях восстановления и поддержания изменённого обмена веществ.

Для того чтобы приносить пользу хозяину бактерии должны быть организованы в трофическую структуру (пищевую цепь), целью которой является расщепление нутриентов и обеспечение хозяина источниками энергии. Практически ни один биосубстрат, находящийся в распоряжении того или иного микробного эпитопа, не используется только в интересах одной популяции микроорганизмов. Таких сложных цепочек существует огромное множество, что требует более корректного вмешательства при попытках терапевтического воздействия, а также пересмотра взаимоотношений микробиоты внутри ЖКТ.

С течением времени была установлена теснейшая связь между МТКК кишечника и микробиотой пищевода, желудка. Эти связи имели двусторонний характер, и взаимодействовали как единое целое, что потребовало введения термина *микробно-тканевой комплекс желудочно-кишечного тракта (МТК ЖКТ)*.

Существовавший ранее взгляд на микробиоту кишечника, как на своеобразный «экстракорпоральный орган», оказывающий косвенное влияние на ряд физиологических процессов организма человека, сменяется точкой зрения, согласно которой микробиота является неотъемлемым участником гомеостатических процессов, чутко реагирующим качественными и количественными сдвигами на динамическое состояние организма и на неблагоприятные внешние воздействия. Доказанное многоплановое влияние МТК ЖКТ на основные гомеостатические процессы объясняет закономерность его изменений, как универсального патогенетического механизма внутренних болезней.

Закономерно, что впоследствии начали трансформироваться представления об участии МТК ЖКТ в формировании и прогрессии многих патологических процессов. Так, появилось понятие «осей» («ось кишечник – мозг», «ось кишечник – кожа», и т.д.). Один из упрощённых взглядов на данные патологические звенья – это нарушение функционирования иммунной системы, и развитие аутоиммунных процессов (рис. 3) (GUT-the

Trojan Horse in Remote Organs Autoimmunity Aaron Lerner, Torsten Matthias). Весьма актуальная в настоящий период связь кишечника с развитием патологических процессов в легких (*Gut-lung axis*), уже в 2016 году описывалась как несомненная. «Между тканями слизистой оболочки кишечника и дыхательных путей нашего организма существует живая перекрестная связь, о чем свидетельствуют изменения со стороны микробиоты кишечника, влияющие на течение патологического процесса при респираторных заболеваниях и наоборот. Хотя с точки зрения механики это явление остается недостаточно определенным, существование оси кишечник-легкие и ее влияние, как на здоровье, так и на заболевание могут иметь огромное значение, как для этиологии, так и для лечения заболевания» [20]. На моделях животных тяжесть экспериментального синдрома идиопатической пневмонии была снижена путем восстановления микробиоты кишечника и нормализации проницаемости слизистой оболочки кишечника [21]

Активно рассматривался иммунный механизм воздействия на основные патогенетические звенья формирования патологии: прежде всего через развитие системной воспалительной реакции [22]. В таком случае нормализация микробиоты могла способствовать восстановлению баланса про- и противовоспалительных цитокинов, а также оптимизации работы Т-хелперов и Т-киллеров, что сопровождалось более эффективным механизмом сопротивления инфекции в легких. Однако, более важным выводом этих исследований стало мнение *о единстве слизистых оболочек нашего организма, и об их взаимном влиянии.*

В таком случае рассматривать механизмы их взаимного влияния необходимо с позиций эволюционной и физиологической необходимости. Взаимоотношения организма человека и его окружения (в том числе микробного) имеют эволюционную обусловленность и многокомпонентную реализацию (генетический, метаболический, внутриклеточный и регуляторный уровни). Как уже было отмечали, основной морфофункциональной единицей такого взаимодействия является микробно-тканевый комплекс (МТК). МТК ЖКТ является одним из самых представительных: как по площади, так и по количеству населяющих его видов микроорганизмов. Он включает микроколонии бактерий с продуцируемыми ими метаболитами (регуляторными молекулами), экзополисахариды, другие элементы микробиоты (вирусы, простейшие), слизь, гликокаликс, а также эпителиальные, стромальные, иммунные, нейроэндокринные клетки слизистой оболочки, клетки микроциркуляторного русла, биологически активные вещества, секретируемые всем клеточным пулом, питающее слизистую оболочку сосудистое русло, лимфоидные фолликулы, окончания сплетений нервной системы. Аналогичное строение можно отметить у МТК дыхательной и мочеполовой системы. Несколько отличается МТК кожных покровов, однако принципиально сохраняя основные составляющие: микробную и тканевую. Микробиота представлена в различных интерпретациях основными четырьмя доменами (надцарствами):

- археи (Archaea);
- бактерии (Bacteria), или эубактерии;
- эукариоты (Eukaryota, или Eukarya) и
- вирусы (Virus)

Иногда эти четыре домена, объединяют в таксон Биота (Biota), ранг которого может быть определен как «наддомен». Таким образом, сейчас необходимо употреблять термин *биота-тканевый комплекс* более полно отражающий сложные взаимодействия всех МТК организма. Как уже было сказано, из всех МТК организма МТК ЖКТ является наиболее крупным и по площади, и по количеству, а также видам представленной биоты, что позволяет его рассматривать как наиболее перспективную цель для терапевтических воздействий.

Особенностью МТК ЖКТ является постоянное обновление его компонентов, поддерживающее адаптационные и гомеостатические реакции. Воздействие на макроорганизм осуществляется через влияние причинных факторов (в том числе микробиоты ЖКТ) на структуру, функцию (проницаемость барьера) и регенерацию слизистой оболочки. С другой стороны, организм человека воздействует на состав, функцию и активность МТК ЖКТ посредством модификации секреторной и моторно-эвакуаторной деятельности органов пищеварения, а также в ходе реализации феномена плазмореи.

Точкой взаимодействия макроорганизма и его окружения является важнейший функциональный элемент МТК ЖКТ – барьер слизистой оболочки ЖКТ, а его проницаемость определяется как ключевая опция в реализации механизмов адаптации и гомеостаза. Именно на этом уровне начинается формирование таких патофизиологических феноменов как хроническое системное воспаление слабой интенсивности, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция [23, 24, 25].

Из компонентов ЖКТ наиболее изученным является кишечный барьер, включающий поверхностную слизь, эпителиальный слой и иммунную защиту. Эпителиальная проницаемость является результатом увеличения парацеллюлярного транспорта, апоптоза или трансцеллюлярной проницаемости. Для многих факторов установлено разнонаправленное влияние на функцию кишечного барьера. Так, «стрессовые» расстройства, такие как длительные тренировки, а также прием нестероидных противовоспалительных препаратов, беременность и прием поверхностно-активных веществ (желчных кислот и эмульгаторов) увеличивают проницаемость [26].

Нарушение целостности тонкокишечного барьера в литературе обозначается как повышенная проницаемость кишечника (ППК) [27]. По различным оценкам, распространенность ППК составляет от 10 до 87% при ассоциированных с ним заболеваниях и у 5% здоровых лиц [28].

Leech B. et al. (2019) опубликовали первый систематический обзор, рассматривающий потенциальные факторы риска ППК у взрослых. Авторами установлено более 100 потенциальных факторов риска, имеющих связь различной степени выраженности с ППК. Ряд из них являются ценными

клиническими признаками, которые можно использовать в дифференциальной диагностике [28]. Многие из выявленных переменных ранее были выделены как основные факторы риска заболеваний внутренних органов, что указывает на ППК как важное звено возникновения и развития этих нозологий [29].

Наиболее сильными факторами риска ППК явились повышенные уровни провоспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа), дислипидемия (увеличение содержания общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, снижение ЛПВП), гипергликемия (повышение сывороточного уровня глюкозы, HbA1c, инсулинорезистентности), антропометрические изменения, связанные с ожирением (рост ИМТ, отношения талия/бедро, окружность талии, процентное содержание жира), прогрессирующая тяжесть заболевания, наличие коморбидности (сахарный диабет, заболевания печени, метаболический синдром, заболевания почек и ожирение), «западный» стиль питания. Примечательно, что отдельные гастроэнтерологические симптомы, в отличие от факторов риска метаболических нарушений, мало ассоциировались с ПКП в общей популяции. Однако, при наличии болезней органов пищеварения, таких как воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи, дисбиоз кишечника, диарея (особенно вследствие органического заболевания) и синдром нарушенного пищеварения связь с ППК всегда определялась [30].

Указанные особенности в первую очередь указывают на то, что в настоящее время не установлены четкие клинические маркеры ППК, а ряд признаков могут выступать как в качестве причины, так и следствия, потенцирующего прогрессирование дисфункции барьера ЖКТ. Также можно полагать, что клинические симптомы заболеваний органов пищеварения возникают хронологически значительно позже нарушения кишечного барьера, что должно нацеливать исследователей на разработку высокочувствительных, простых и доступных методов диагностики ППК, а клиницистов – на тщательную раннюю диагностику.

Интересно, что индекс массы тела, возраст, потребление алкоголя и маркеры воспаления обладают синергизмом в негативном влиянии на ППК, при этом воспаление, вероятно, является

основным движущим компонентом многих факторов риска [30].

С учетом этого, поиск клинических критериев ППК, вероятно, следует проводить в направлении комплексной оценки симптомов хронического системного воспаления, в первую очередь – наличия и выраженности астеновегетативного синдрома.

Современные теории предполагают, что ППК является одновременно как причиной, так и следствием проникновения бактериального липополисахарида (ЛПС) через кишечный барьер. Транслокация ЛПС вследствие ППК способствует развитию каскада иммунновоспалительных, регуляторных и метаболических эффектов, инициирующих хроническое воспаление, инсулинорезистентность и гипергликемию [30]. В свою очередь, возникновение дислипидемии может способствовать нарушению целостности кишечного барьера, поскольку ЛПВП частично обеспечивают нейтрализацию ЛПС и уменьшают индуцированную им ППК [31]. Позитивные изменения некоторых из установленных факторов риска (ИМТ, HbA1c и хроническое воспаление) связаны с улучшением функции кишечного барьера [32]. Значение ПКП в патогенезе хронических заболеваний, особенно их тяжелых форм, подчеркивает потенциальную важность целостности слизистой оболочки кишечника в направленности вектора «здоровье – болезнь» [30]. Реализация этих сложнейших механизмов осуществляются как минимум тремя путями: нервным, иммунным и нейроэндокринным (рис. 4) [33].

Соответственно меняются взгляды и на методы коррекции изменений состояния микробно-тканевого комплекса кишечника, которые требуют более тонкого подхода, учитывающего, во-первых, поражающее воображение разнообразие функций различных представителей микробиоты кишечника; во-вторых, изначальную компенсаторную направленность этих изменений, отдаляющих момент срыва метаболической адаптации; в-третьих, преимущества физиологических путей воздействия как на микробиоту, так и на весь комплекс в целом. На сегодняшний день на вооружении практикующего врача имеется лишь один подобный эффективный и физиологичный способ – пребиотическая коррекция, которую необходимо рассматривать в качестве обязательного элемента комплексной терапии внутренних болезней, воздействующей на биото-тканевый комплекс человеческого организма.

## Литература | References

1. Aas, J., Gessert, C.E., Bakken, J. S. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 580–585
2. Abad, C., Martinez, C., Juarranz, M.G., Arranz, A. et al. Therapeutic effects of vasoactive intestinal peptide in the trinitrobenzene sulfonic acid mice model of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003; 124: 961–971
3. Ahlman, H., Lundberg, J., Dahlström, A., Kewenter, J. A possible vagal adrenergic release of serotonin from enterochromaffin cells in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1976; 98: 366–375
4. Ahmad, A., Wang, C.H., Bell, R.G. A role for IgE in intestinal immunity. Expression of rapid expulsion of *Trichinella spiralis* in rats transfused with IgE and thoracic duct lymphocytes. *J. Immunol.* 1991; 146: 3563–3570
5. Amato, A., Cinci, L., Rotondo, A., Serio, R. et al. Peripheral motor action of glucagon-like peptide-1 through enteric neuronal receptors. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22 (664–e203)
6. Angrist, M., Bolk, S., Halushka, M. et al. Germline mutations in glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and RET in a Hirschsprung disease patient. *Nat. Genet.* 1996; 14: 341–344

7. Johansson, M.E.V., Hansson, G. C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16: 639–649.
8. Bevins, C.L., Salzman, N.H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011; 9: 356–368.
9. Ayabe, T., Satchell, D.P., Wilson, C.L., Parks, W.C., Selsted, M.E., Ouellette, A.J. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat. Immunol.* 2000; 1: 113–118.
10. Sternini, C., Anselmi, L., Rozengurt, E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008; 15: 73–78.
11. Ley, R.E., Hamady, M., Lozupone, C. et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science.* 2008; 320: 1647–1651.
12. Pacha, J. Development of intestinal transport function in mammals. *Physiol. Rev.* 2000; 80: 1633–1667.
13. Broer, S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol. Rev.* 2008; 88: 249–286.
14. Hansen, G.H., Niels-Christiansen, L.L., Immerdal, L. et al. Transcytosis of immunoglobulin A in the mouse enterocyte occurs through glycolipid raft- and rab17-containing compartments. *Gastroenterology.* 1999; 116: 610–622.
15. Espinosa-Medina, I., Saha, O., Boismoreau, F. et al. The sacral autonomic outflow is sympathetic. *Science.* 2016; 354: 893–897.
16. Derrien, M., Vaughan, E.E., Plugge, C.M., de Vos, W.M. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2004; 54: 1469–1476.
17. Bevins, C.L., Salzman, N.H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011; 9: 356–368.
18. Vaishnava, S., Yamamoto, M., Severson, K.M. et al. The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine. *Science.* 2011; 334: 255–258.
19. Sternini, C., Anselmi, L., Rozengurt, E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008; 15: 73–78.
20. Cooke K.R., Hill G.R., Gerbitz A., Kobzik L., Martin T.R. et al. Hyporesponsiveness of donor cells to lipopolysaccharide stimulation reduces the severity of experimental idiopathic pneumonia syndrome: potential role for a gut-lung axis of inflammation. *J Immunol.* 2010; 165: 6612–6619.
21. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014; 20: 159–166.
22. Chen Z., Venkat P., Seyfried D. et al. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications After Stroke. *Circ Res.* 2017; 121(4): 451–468.
23. Гриневич, В.Б., Сас, Е.И., Кон, В.Е. и др. Пребиотическая коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника, как базовая составляющая современной патогенетической терапии метаболического синдрома и ассоциированных кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. Учебно-методическое пособие. – СПб., 2012. – 20 с.
- Grinevich, V.B., Sas, E.I., Kon, V.E. et al. Prebiotic correction of the intestinal microbial-tissue complex as a basic component of modern pathogenetic therapy of metabolic syndrome and associated cardiovascular and cerebrovascular diseases. Study guide. SPb., 2012. 20 p. (In Russ.)
24. Гриневич, В.Б., Сас, Е.И., Кравчук, Ю.А. и др. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Русский медицинский журнал.* – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 293–298.
- Grinevich, V.B., Sas, E.I., Kravchuk, Yu.A. et al. New approaches to the treatment of chronic systemic inflammation and insulin resistance syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Russian medical journal.* 2011. Vol. 19, No. 5, pp. 293–298.
25. Гриневич, В.Б., Кравчук, Ю.А., Педь В.И., Арапханова, М.М., Шералиев, А.Р. Канцерогенез у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза: роль желчных кислот и кишечной микробиоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019. – № 8 (168). – С. 4–10.
- Grinevich, V.B., Kravchuk, Yu.A., Ped V.I., Arapkhanova, M.M., Sheraliev, A.R. Carcinogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without cirrhosis: the role of bile acids and intestinal microbiota. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019; 8 (168): 4–10 (In Russ.)
26. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut.* 2019; 68(8): 1516–1526.
27. Fasano, A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 1096–1100.
28. Leech, B., Schloss, J., Steel, A. Association between increased intestinal permeability and disease: a systematic review. *Adv Integr Med.* 2018; 6: 23–34.
29. Colpani, V., Baena, C.P., Jaspers, L. et al. Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018; 33: 831–845.
30. Leech, B., McIntyre, E., Steel, A., Sibbritt, D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2019; 73(10): e13385. doi:10.1111/ijcp.13385
31. Feingold, K.R., Grunfeld, C. The role of HDL in innate immunity. *J Lipid Res.* 2011; 52: 1–3.
32. Damms-Machado, A., Louis, S., Schnitzer, A. et al. Gut permeability is related to body weight, fatty liver disease, and insulin resistance in obese individuals undergoing weight reduction. *Am J Clin Nutr.* 2017; 105: 127–135.
33. Liang, S, Wu, X, Jin, F. Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Integr Neurosci.* 2018; 12: 33. Published 2018 Sep 11. doi:10.3389/fnint.2018.00033

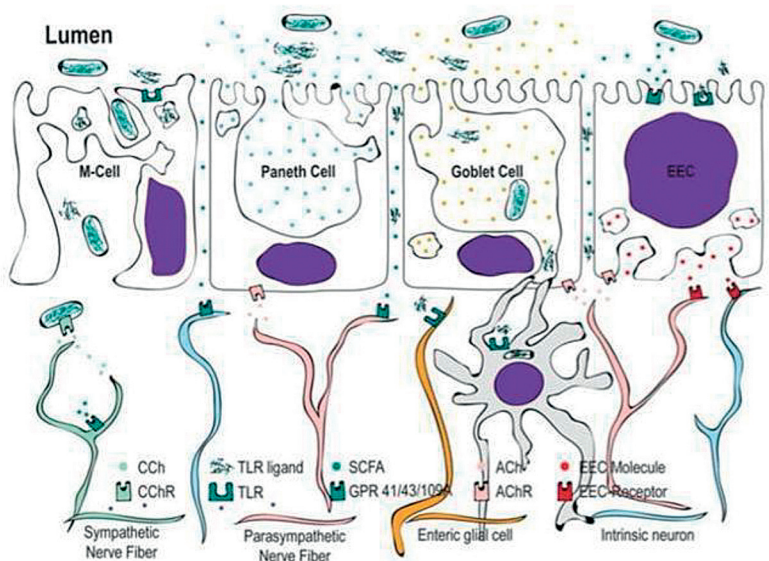


К статье

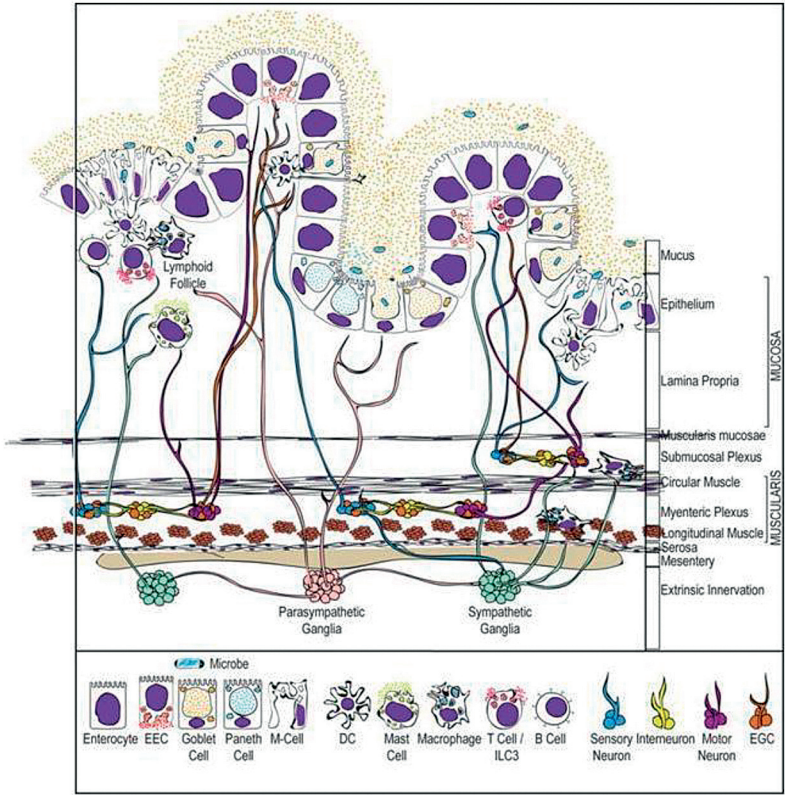
Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника (стр. 4–10)

To article

The evolution of the concept of the intestinal microbial-tissue complex (p. 4–10)



**Рисунок 1.**  
Взаимодействия в кишечном эпителии. Interactions in the intestinal epithelium. Адаптировано из Yoo B. B., Mazmanian S. K. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. Immunity. 2017; 46(6): 910–926. doi:10.1016/j.immuni.2017.05.011



**Рисунок 2.**  
Анатомия желудочно-кишечного тракта. Anatomy of the gastrointestinal tract. Адаптировано из Yoo B. B., Mazmanian S. K. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. Immunity. 2017; 46(6): 910–926. doi:10.1016/j.immuni.2017.05.011



Рисунок 3.

Схематическое изображение множественных осей кишечника и других органов (мозга, суставов, костей, эндокринной системы, печени, почек, сердца, легких и кожи). Schematic representation of the multiple axes of the intestine and other organs (brain, joints, bones, endocrine system, liver, kidneys, heart, lungs and skin). Адаптировано из Lerner A., Matthias T. GUT-the Trojan horse in remote organs' autoimmunity. J Clin Cell Immunol. (2016) 7:4172 10.4172/2155-9899.1000401

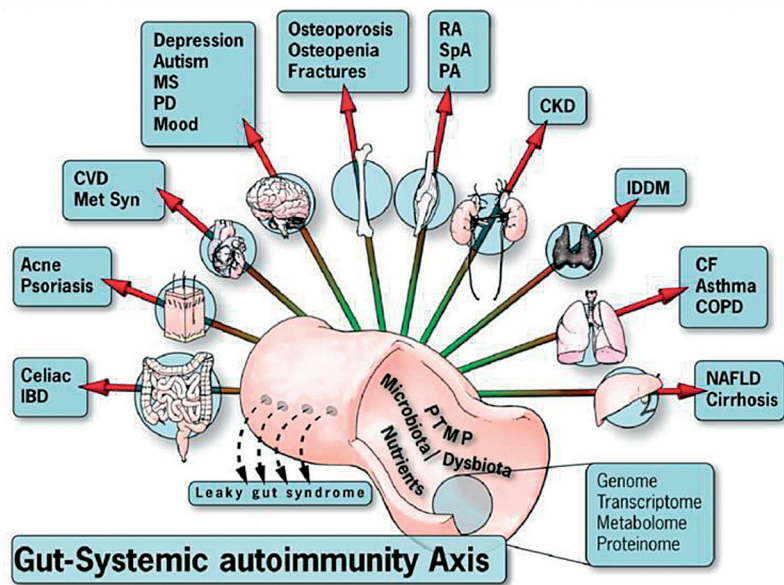


Рисунок 4.

Основные пути взаимодействия оси «микробиота – кишечник – мозг». The main ways of interaction of the axis “microbiota – intestine – brain”. Адаптировано из Liang, S, Wu, X., Jin, F. Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota-Gut-Brain Axis. Front Integr Neurosci. 2018; 12: 33. Published 2018 Sep 11. doi:10.3389/fnint.2018.00033

