



Стратегии восстановления слизистого барьера кишечника*

Хрянин А. А., Осипенко М. Ф., Немчанинова О. Б., Позднякова О. Н., Решетникова Т. Б., Евстропов А. Н.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск 630091, Красный пр., 52.

Для цитирования: Хрянин А. А., Осипенко М. Ф., Немчанинова О. Б., Позднякова О. Н., Решетникова Т. Б., Евстропов А. Н. Стратегии восстановления слизистого барьера кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6): 88–95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-88-95

✉ Для переписки:

Хрянин Алексей Алексеевич
khryanin@mail.ru

Хрянин Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

Осипенко Марина Фёдоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Немчанинова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии

Решетникова Татьяна Борисовна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

Позднякова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии

Евстропов Александр Николаевич, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии

Резюме

* Иллюстрация к статье –
на цветной вклейке
в журнал.

Поверхность кишечного тракта у здоровых людей свободна от бактерий во всех сегментах кишечника. Прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам является признаком инфекции. В отличие от слизистой оболочки просвет кишечника никогда не бывает стерильным. Причина тому — полимикробная природа кишечной микробиоты. В кишечнике имеются такие сегменты, как желудок или тонкий кишечник, где бактерии активно подавляются, а микробиота бывает случайной по своему появлению, составу и концентрации. Однако совершенно иная ситуация в толстой кишке, где увеличивается рост бактерий и приостанавливается их подавление. Концентрация и разнообразие бактерий в толстой кишке достигает астрономических цифр. Некоторые из этих бактерий необходимы для функционирования толстой кишки. Многие из местных бактерий в толстой кишке являются потенциальными патогенами: *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococci* и *Clostridium histolyticum*. Контроль над болезнетворными микроорганизмами в толстой кишки достигается за счет непроницаемого слоя слизи. Воспалительное заболевание кишечника — это полимикробная инфекция, которая характеризуется устойчивым нарушением слизистого барьера, последующей миграцией бактерий к слизистой оболочке и разрастанием сложной бактериальной биопленки на поверхности эпителия, что приводит к инвазивным и цитопатологическим эффектам. Пока функция слизистого барьера нарушена, воспалительный процесс не может успешно удалить бактерии с поверхности слизистой оболочки, и воспаление само по себе является пагубным. Вследствие воспалительной реакции изменяется состав и структура фекальной микробиоты. На основании биоструктуры фекальных проб активную болезнь Крона и язвенный колит можно отличить друг от друга и от других желудочно-кишечных заболеваний. Обсуждается взаимосвязь между микробиомом кишечника и различными дерматологическими заболеваниями (псориаз, акне, розацеа, атопический дерматит).

Ключевые слова: микробиота кишечника, бактериальные биоплёнки, нарушение функции слизистого барьера, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, акне, розацеа, терапевтические стратегии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-88-95>



Recovery strategies intestinal mucosal barrier*

A. A. Khryanin, M. F. Osipenko, O. B. Nemchaninova, O. N. Pozdnyakova, T. B. Reshetnikova, A. N. Evstropov

Federal state budgetary educational institution of higher education Novosibirsk state medical University of the Ministry of health of Russia, 630091, Russia, Siberian Federal district, Novosibirsk region, Novosibirsk, Krasny prospect, 52

For citation: Khryanin A. A., Osipenko M. F., Nemchaninova O. B., Pozdnyakova O. N., Reshetnikova T. B., Evstropov A. N. Recovery strategies intestinal mucosal barrier. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6): 88–95. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-88-95

Aleksey A. Khryanin, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology;
ORCID: 0000-0001-9248-8303

Marina F. Osipenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases;
ORCID: 0000-0002-5156-2842

Olga B. Nemchaninova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology;
ORCID: 0000-0002-5961-6980

Tatyana B. Reshetnikova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology;
ORCID: 0000-0002-6156-0875

Olga N. Pozdnyakova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology;
ORCID: 0000-0003-1389-1001

Alexander N. Evstropov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology;
ORCID: 0000-0002-1551-3154

✉ *Corresponding author:*

Aleksey A. Khryanin
khryanin@mail.ru

Summary

The surface of the intestinal tract in healthy people is free of bacteria in all segments of the intestine. Thus, the attachment of bacteria to epithelial cells is a sign of infection. Unlike the mucous membrane, the intestinal lumen is never sterile. The reason for this is the polymicrobial nature of the gut microbiota. In the intestine, segments such as the stomach or small intestine, where bacteria are actively suppressed, the microbiota is random in appearance, composition, and concentration. However, the situation is completely different in the colon, where the growth of bacteria increases and their suppression is suspended. The concentration and diversity of bacteria in the colon reaches astronomical numbers. Some of these bacteria are required for the colon to function. Many of the local bacteria in the colon are potential pathogens: *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococci*, and *Clostridium histolyticum*. Control of pathogens in the colon is achieved through an impenetrable mucus layer. Inflammatory bowel disease is a polymicrobial infection characterized by persistent disruption of the mucosal barrier, subsequent migration of bacteria to the mucous membrane, and overgrowth of a complex bacterial biofilm on the surface of the epithelium, resulting in invasive and cytopathological effects. As long as the mucosal barrier function is impaired, the inflammatory process cannot successfully remove bacteria from the mucosal surface, and inflammation itself is detrimental. Due to the inflammatory reaction, the composition and structure of the fecal microbiota changes. Based on the biostructure of the fecal casts, active Crohn's disease and ulcerative colitis can be distinguished from each other and from other gastrointestinal diseases. The relationship between the gut microbiome and various dermatological diseases (psoriasis, acne, rosacea, atopic dermatitis) is discussed.

Keywords: intestinal microbiota, bacterial biofilms, dysfunction of the mucous barrier, inflammatory bowel disease, psoriasis, acne, rosacea, therapeutic strategies

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

* Illustration to the article is on the colored inset of the Journal.

Введение

Кишечник – это «интерфейс» между макроорганизмом человека и естественной полимикробной средой. Принимая пищу, организм сталкивается с разнообразными бактериями. Таким образом, кишечная микробиота в основном полимикробная. В отличие от монокультур, полимикробное

сообщество состоит из представителей, которые сложно культивировать изолированно в лаборатории. Свойства изолированных микроорганизмов не объясняют, как функционирует полимикробное сообщество в целом или почему оно может развиваться при определённых условиях, которые могут

быть фатальными для отдельного представителя данного сообщества. Чтобы изучить полимикробные сообщества, необходимо отслеживать эти сложные структуры по мере их роста и формирования биоплёнок. Одним из методов визуализации отдельных видов бактерий в сложных сообществах, является использование флуоресценции

рибосомальной РНК *in situ* гибридизации (FISH) (см. рисунок на цветной вклейке). Каждая бактерия содержит 10³⁻⁵ рибосом, а каждая рибосома включает копию РНК. Некоторые участки рибосомальной РНК являются специфичными, а другие универсальными для целых групп, доменов или даже царств [1, 2].

Кишечная микробиота в норме

Интерстициальная ткань кишечника богата питательными веществами и обеспечивает желаемую среду для многих бактерий. Таким образом, организм развивает многочисленные механизмы контроля бактерий, либо посредством подавления (например, с помощью лизоцима слюны, желудочной кислоты, секретиции дефенсинов), либо путем отделения бактерий от стенки кишечника с помощью слизистого барьера. Полимикробные сообщества по сравнению с монокультурами чрезвычайно устойчивы. Они согласованно реагируют на экологические проблемы, сопротивляются лечению антибиотиками и иммунным ответам и способны сохраняться в экстремальных условиях. Поэтому контроль роста бактерий со стороны

хозяина никогда не бывает абсолютным, и кишечник никогда не бывает стерильным. Возникновение, состав и организация кишечной микробиоты в каждом сегменте кишечника зависят от того, преобладает подавление или разделение. В областях кишечника с активным подавлением микробиоты, бактерии встречаются эпизодически, различного состава и низкой концентрации. Полное отделение бактерий от слизистой оболочки и низкий уровень подавления приводят к развитию кишечного резервуара, в котором бактерии могут расти и достигать высоких концентраций. Баланс механизмов подавления и разделения зависит от эволюционного воздействия бактерий на пользу и опасность для здоровья человека [1].

Характеристика микробиоты различных отделов желудочно-кишечного тракта

Ротовая полость – это область хозяина, которая впервые контактирует с бактериями внешнего мира. Многослойный эпителий ротовой полости и эпителий слюнных желез обладают эффективными механизмами подавления бактериальной адгезии и роста, но не способны контролировать рост бактерий на поверхности зубов, остатках пищи или на слущенных эпителиальных клетках (см. рисунок) [3].

Миндалины. Подобно ситуации в ротовой полости, на поверхности тонзиллярного эпителия не обнаружено постоянной бактериальной колонизации [3]. На большей части эпителиальной поверхности миндалин бактерий отсутствуют даже в тонзилэктомическом материале после хронического тонзиллита. Состав бактерий в инфекционных очагах воспаления на миндалинах индивидуален

и часто отличается даже между разными участками одной и той же миндалины, что указывает на то, что бактериальная флора не аборигенная, а представляет собой остатки не полностью вылеченных гнойных процессов (см. таблицу) [3].

Желудок и двенадцатиперстная кишка. В зависимости от переваренной пищи культура желудочного или двенадцатиперстного сока содержит концентрации бактерий 10³–10⁴/мл [3]. При таких низких концентрациях микроорганизмов не может образоваться бактериальная биопленка. Флуоресцентная гибридизация (FISH) *in situ* демонстрирует, что бактерии в желудке и двенадцатиперстной кишке локализируются строго в просвете и отделены от слизистой оболочки слоем слизи. У пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori* поверхность слизистой оболочки желудка покрыта

Таблица.
Встречаемость различных групп бактерий в локальных поражениях миндалин, таких как трещины и диффузные инфильтраты [3].

Поверхностная инфильтрация и трещины	%	Диффузная инфильтрация	%
<i>Fusobacteria spp.</i>	36	<i>Firmicutes</i>	74
<i>Pseudomonas</i>	34	<i>Streptococcus</i>	74
<i>Beta-Proteobacteria Neisseria</i>	33	<i>Haemophilus influenzae</i>	66
<i>Burkholderia</i>	30	<i>Actinobacteria</i>	50
<i>Lactobacillus, Enterococcus</i>	24	<i>Bacteroides/Prevotella</i>	39
<i>Veillonella spp., Veillonella parvula</i>	23	<i>Cytophaga-Flavobacteria</i>	34
<i>Clostridium coccoides–E. rectale</i>	11	<i>Atopobium</i>	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	10		
<i>Prevotella intermedia</i>	7		
<i>Ruminococcus bromii, R. flavefaciens</i>	6		
<i>Coriobacterium spp.</i>	6		
<i>Listeria, Brochothrix</i>	4		

бактериальной биопленкой, в которой преобладает *Helicobacter pylori*. Однако важно отметить, что, помимо биопленок с *H. pylori*, имеются и другие группы бактерий, включая *E. coli*, способные сливаться со слизистой оболочкой (например, у пациентов с полипозом желудка). Кстати, *Helicobacter pylori* – не единственный патоген, способный образовывать биопленки: *Serpulina*, *Enterobacteriaceae* и *Gardnerella* также образуют адгезивные биопленки на эпителиальной поверхности слизистой оболочки. Эти бактериальные биопленки часто полностью бессимптомны, например, как при инфекции *Helicobacter pylori*.

Панкреатический тракт. Здоровая ткань поджелудочной железы недоступна для исследования. Биопсии, полученные во время эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, как правило, предназначены в основном для пациентов с доброкачественной или злокачественной обструкцией. FISH-анализ микробиоты в этих образцах демонстрирует островки бактериальной адгезии примерно в 70% биоптатов. Анатомически нормальный эпителий протока поджелудочной железы не содержит бактерий. Бактериальные островки расположены в областях с нарушенной анатомией протока. Бактерии, обнаруженные в протоке поджелудочной железы, разнообразны и в основном представлены группами окружающей среды, что указывает на экзогенное происхождение, а их состав очень индивидуален [4].

Желчевыводящие пути. Биопсия из желчных протоков проводится достаточно редко. Материал резекций желчного пузыря, планово выполненных без предоперационных антибиотиков, не содержит бактерий, что указывает на то, что эпителий желчных протоков в норме не колонизирован. Иначе обстоит дело при наличии инородных тел, например, желчных стентов. Колонизацию билиарных стентов полимикробной биопленкой можно зарегистрировать уже через неделю после имплантации. Микробная колонизация начинается с дистального конца билиарного стента и продвигается проксимально. Бактерии располагаются в основном на внутренней поверхности пластикового стента. Поверхность билиарных стентов, обращенная к нормальному эпителию, обычно не колонизирована, что указывает на то, что здоровый эпителиальный слой эффективно сопротивляется микробной колонизации даже при контакте с инородным телом. Быстрое развитие биопленок на внутренней поверхности билиарных стентов указывает на то, что желчные и панкреатические секреты сами по себе не способны предотвратить развитие бактериальных биопленок на инородных телах. При этом можно идентифицировать колонизацию как аэробными, так и анаэробными бактериями, которые обычно встречаются в кишечнике [4].

Камни в желчном пузыре. Аналогичную тенденцию исчезновения бактериальной биопленки после локального отложения органических веществ можно наблюдать и в камнях в желчном пузыре. Как инородные тела, камни в желчном пузыре должны быть постоянно колонизированными. Бактерии действительно можно выявить в рыхлых коричневых пигментных камнях и осадке, который

является начальной стадией образования камней в желчном пузыре. Естественная эволюция желчного камня – это переход от коричневого к композитному, а затем к холестериновому желчному камню. Камни холестерина могут достигать значительных размеров и сохраняться в организме человека в течение многих десятилетий. Однако, несмотря на столь длительный анамнез и множественные эпизоды острого бактериального холецистита, холестериновые желчные камни, полученные после холецистэктомии, в большинстве своем стерильны. Очевидно, осаждение холестерина в бактериальной биопленке является неотъемлемой частью некоего защитного механизма против чрезвычайно устойчивых инфекций [4].

Тонкий кишечник. Эпителиальная поверхность тонкой кишки у здоровых людей не колонизирована микроорганизмами. Бактерии представлены случайными группами и могут быть обнаружены в низких концентрациях – 10^5 или меньше в просвете. Бактерии не образуют конгломератов и пространственных структур, а содержимое просвета отделено от слизистой оболочки слоем слизи. Патологические состояния с измененной микробиотой в тонком кишечнике – это острые или хронические инфекции, с избыточным бактериальным ростом и имеющимися воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Типичными для всех из них является нарушение слизистого барьера, сопровождающегося потерей бактериального разделения между слизистой оболочкой и просветом, а также адгезией бактерий, их инвазией и транслокацией [5].

Толстый кишечник. Это область, в которой *homo sapiens* использует бактерии для разложения непереваренных остатков пищи. Бактерии производят ценные вещества, такие как витамины и короткоцепочечные жирные кислоты, путем разложения продуктов жизнедеятельности. Чтобы восстановить эти питательные вещества в тонком кишечнике, многие виды применяют фекофагию. Существенные различия в размере и анатомии толстой кишки, наблюдаемые у млекопитающих, указывают на то, что процессы утилизации могут различаться. Так, у некоторых видов могут быть доступны другие механизмы, помимо фекофагических, которые позволяют им непосредственно поглощать и использовать полезные продукты бактериального метаболизма. У человека всасывание в толстом кишечнике ограничивается в основном водой и электролитами, афекофагия встречается редко. Бактерии в толстой кишке человека в основном ответственны за уменьшение массы фекалий. Неизвестно, какие из бактериальных групп важны для этой цели. Однако можно предположить, что численно преобладающие и обязательно присутствующие бактерии необходимы для биохимических процессов, происходящих в толстой кишке. Группы *Eubacterium rectale* (*Roseburia* spp), *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides* составляют от 10% до 30% и в совокупности 70% от общей микробиоты человека [6, 7]. Преобладают строго анаэробные виды. Все остальные бактериальные группы присутствуют только в некоторых частях толстой кишки. Хотя фекальная флора является

одной из наиболее хорошо изученной микробиотой (с помощью культуральных и молекулярно-генетических методов), тем не менее, многие виды бактерий, населяющих толстую кишку, до сих пор неизвестны. Разнообразие бактерий велико и насчитывает от 3000 до 5000 видов [8]. В толстой кишке бактерии достигают концентраций

до 10^{12} /мл и составляют до 90% массы кала. Таким образом, высокие концентрации бактерий могут быть достигнуты только при активном стимулировании роста бактерий. Биопсия здоровых людей показывает, что стенки покрыты слизью, не содержащей бактерий, по всей толстой кишке и подвздошной кишке [9, 10, 11].

Изменения кишечной микробиоты при патологии

Нарушение слизистого барьера при воспалительном заболевании кишечника

Наиболее характерным признаком воспаления кишечника является разрыв слизистого барьера с последующей миграцией кишечных бактерий к слизистой оболочке, адгезией и цитопатологическими эффектами. Бактерии прикрепляются к эпителиальным клеткам и образуют плотные прилегающие слои. Несмотря на массивную адгезию, в большинстве случаев эпителиальный барьер сопротивляется бактериальной инвазии. Обнаружение бактерий в эпителиальных клетках или в подслизистых областях является исключением. Даже при сильном воспалении необходимо исследовать несколько срезов одной и той же биопсии, прежде чем можно будет обнаружить единичные внутриэпителиальные бактериальные включения. Они расположены в основном на дне крипт, которые часто остаются пустыми от бактерий. Их нет в столбчатом эпителии, который имеет непосредственный контакт с плотными массами бактерий [5].

В биоптатах здоровых людей лейкоциты в слизи отсутствуют. Бактерии достигают стенок кишечника и приводят к развитию язв, трещин и абсцессов крипт, несмотря на высокую концентрацию лейкоцитов и снижение количества бактерий в слизи воспаленных сегментов кишечника. Нарушение слизистого барьера и прилипание бактерий к слизистой оболочке не являются специфическими для ВЗК. Бактериальные концентрации 10^9 /мл или выше могут быть обнаружены в слизи почти у всех пациентов с ВЗК, но также и у пациентов с глютенной болезнью, у 60% пациентов с острой диареей, у 52% пациентов с дивертикулезом, у 45% пациентов с карциномой и у 38% пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Девяносто процентов бактерий, обнаруженных в слизи пациентов с этими заболеваниями, представлены только тремя группами: *Bacteroides*, *Eubacterium rectale* и *Faecalibacterium prausnitzii*. При этом средняя плотность бактерий слизистой оболочки значительно ниже при заболевании без ВЗК, а состав биопленки изменяется. Так, бактерии группы *Bacteroides fragilis* ответственны за >50% массы биопленки при ВЗК. Напротив, бактерии *Eubacterium rectale* и *Faecalibacterium prausnitzii* составляют >50% биопленки у пациентов с СРК, но только <30% биопленки при ВЗК. Как известно, наиболее характерным признаком язвенного колита (ЯК) является замещение слоя слизи лейкоцитами. Активная болезнь Крона (БК) характеризуется полным истощением *Faecalibacterium prausnitzii*. Обнаружение этих двух признаков в трех последовательных фекальных цилиндрах, взятых с интервалом в две недели, позволяет диагностировать активные БК и ЯК с чувствительностью 79/80% и специфичностью 98/100% соответственно [12, 13]. Анализ случайных бактериальных групп в фекальных цилиндрах пациентов с ВЗК продемонстрировал поразительные различия во встречаемости и концентрациях *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteria*, *Atopobium*, *Eubacterium cylindroides*, бактериальных групп *E. hallii* между БК и ЯК [13]. Это указывает на то, что эти заболевания представляют собой совершенно разные сущности, а не просто разные проявления одного и того же воспалительного процесса. Однако из-за непоследовательного появления случайных бактериальных групп у отдельных пациентов, специфические для ВЗК изменения этих бактериальных групп не могут использоваться для диагностики в каждом конкретном случае.

Взгляд на хронические заболевания кожи сквозь призму микробиоты желудочно-кишечного тракта

В последние десятилетия появилось достаточное количество данных, позволяющих рассматривать многие хронические заболевания кожи не как локальное нарушение, а как системный патологический процесс. При этом с большим интересом изучается и обсуждается взаимосвязь между микробиомом кишечника и различными дерматологическими заболеваниями – псориазом, акне, розацеа, атопическим дерматитом [14].

Так, врожденное или приобретенное повышение проницаемости кишечного барьера вследствие изменения микробиоты как тонкого, так и толстого кишечника, относится к значимым звеньям

патогенеза псориаза. Повышение кишечной проницаемости в результате воспалительных процессов или нарушений микробиоты увеличивает транслокацию продуктов микробного метаболизма, микробных антигенов, токсинов. Следствием этого является повышенная стимуляция иммунной системы и развитие локальных и системных воспалительных и аллергических реакций [15]. Исследования последних лет убедительно демонстрируют уменьшение бактериального разнообразия состава кишечной микробиоты, напоминающее дисбактериоз при воспалительном заболевании кишечника, у пациентов с псориазом

и псориазическим артритом [16, 17, 18]. У лиц с псориазом были зарегистрированы изменения кожного микробиома с тенденцией к увеличению относительного количества *Streptococcus spp.* и снижению уровня *Propionibacterium* по сравнению со здоровыми людьми, при этом в микробиоме кишечника у них отмечалось нарушение соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [19, 20, 21].

Систематический обзор десяти исследований кишечного микробиома при псориазе, опубликованных в базах данных MEDLINE, EMBASE и Web of Science за 2000–2020 гг. свидетельствует, что существует значительная связь между изменениями микробного состава кишечника и псориазом. Для понимания вклада микробиоты в патогенез псориаза и его модуляции в качестве потенциальной терапевтической стратегии необходимы крупномасштабные исследования с использованием унифицированных методологических стандартов [22].

Одно из давно и активно изучаемых направлений посвящено коморбидности акне (угревой болезни) и различных патологий ЖКТ, в том числе связанных с микробиотой. Так, еще двадцать лет назад в исследовании Волковой Л. А. и соавт. (2001) расстройства кишечного микробиома выявлены у 54% пациентов с акне [23]. Васильева Е. С. с соавт. (2007) указывают, что из 62 пациентов с воспалительными формами акне средней и тяжелой степени тяжести, 68% имели сопутствующую гастродуоденальную патологию (хронический эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенную болезнь 12-перстной кишки, дискинезию желчевыводящих путей), а проявления дисбактериоза в виде той или иной клинической симптоматики отмечались у 55% больных. Авторы отмечают, что практически у всех обследованных пациентов отмечалась недостаточность нормальной микробиоты – дефицит кишечной палочки, бифидобактерий и лактобактерий, а снижение количества бифидобактерий сопровождается ростом и развитием условно-патогенных микроорганизмов. Дефицит нормофлоры коррелировал

с тяжестью кожного процесса и с торпидностью к проводимому лечению [24].

Исследования последних лет подтверждают связь между вульгарными акне и микробиотой кишечника. Например, результаты секвенирования гипервариабельных участков 16S генов рДНК показали, что у пациентов с акне, по сравнению со здоровой контрольной группой, на уровне типа были снижены *Actinobacteri* и *Firmicutes*, а увеличены – *Proteobacteri* и *Bacteroidetes*. На уровне рода были снижены *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Butyricoccus*, *Coprobacillus*, *Lactobacillus* и *Allobaculum* [25, 26]. Вероятнее всего, микробиом кишечника участвует в патогенезе акне через взаимодействие с микробиомом кожи [27].

В литературе стали появляться данные и о том, что ось «кишечник-кожа» вовлечена и в патогенез розацеа, а кишечный микробиом играет определенную роль в воспалительном кожном ответе. По-видимому, существует связь с чрезмерным ростом бактерий тонкого кишечника и инфекцией *Helicobacter pylori*. Авторы исследований отмечают, что дисбиотический микробиом способствует патофизиологии розацеа, однако необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы достоверно проанализировать состав микробиоты кишечника при розацеа и потенциальное применение модификаций микробиома для лечения этого дерматоза [28, 29, 30].

Таким образом, изучение, оценка и необходимая коррекция профиля микробиоты кишечника у пациентов с дерматологической патологией демонстрирует новые перспективы для междисциплинарного диагностического и терапевтического сотрудничества гастроэнтерологов и дерматологов.

Учитывая современный уровень изученности проблемы, можно говорить о том, что специфический и неинвазивный мониторинг активности кишечной микробиоты позволяет обсуждать новые терапевтические стратегии, направленные не только на контроль симптомов заболевания, но и на излечение болезни.

Вещества и факторы, снижающие вязкость слизистого барьера

Установленная статистическая корреляция гипотезы гигиены между увеличением заболеваемости ВЗК и повышением чистоты в современном обществе может иметь совершенно другое и более тревожное объяснение. Моющие средства очищают предметы, а не стерилизуют их. Мы очень мало знаем об их воздействии на слизистую оболочку кишечника и слизистый барьер, несмотря на то, что моющие средства давно используются в домашних условиях. Однако данные *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что вещества, снижающие вязкость слизи, могут способствовать размножению бактерий на слизистой оболочке кишечника [10].

Моющие средства. Хотя влияние детергентов на барьер слизистой оболочки у человека неизвестно, но на модели мышей доказано, что добавление сульфат декстран-натрия (СДН) к пище вызывает у них острый колит, который становится хроническим после многократного воздействия СДН.

Воспаление, вызванное СДН, у мышей ограничивается толстой кишкой, где концентрация бактерий высока, минуя тонкий кишечник, где концентрация бактерий низка. Антибиотики снимают воспаление, вызванное СДН. Обе особенности подчеркивают ключевую роль бактерий в патогенезе СДН-колита [10].

Эмульгаторы – еще одна группа веществ, которые потенциально могут влиять на слизистый барьер и все чаще используются в пищевой промышленности с начала 20 века. Недавние данные о мышцах с дефицитом гена П-10 подтверждают потенциально пагубную роль эмульгаторов, таких как 2% карбоксиметилцеллюлоза [31].

Желчные кислоты. Многие другие факторы могут влиять на слизистый барьер. Например, желчные кислоты являются натуральными эмульгаторами. Обычно они полностью реабсорбируются в подвздошной кишке и не достигают толстой кишки. При резекции подвздошной кишки нарушается

реабсорбция, желчные кислоты достигают толстой кишки и вызывают диарею.

Клейковина. Целиакия считается аллергической реакцией, хотя точная структура молекулы глютена, которая вызывает аллергическую реакцию, не может быть определена. Известно, что симптоматическая глютеновая болезнь всегда продолжается с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке. Связь между бактериями и глютенем изучена недостаточно. Однако глютен является натуральным эмульгатором. Возможно, первые бактерии сделали глютен вредным, и разрушение слизистой оболочки тонкого кишечника приводит к снижению давления и избыточному бактериальному росту.

Курение стимулирует секрецию слизи. Эпидемиологические исследования показывают, что табачный дым полезен для пациентов с язвенным колитом, но вреден для пациентов с болезнью Крона. Более толстый слизистый барьер действительно может объяснить, почему курение может быть защитным для пациентов с ЯК, но не влияет на болезнь Крона, где подавление бактерий более важно, чем их отделение от стенки кишечника с помощью слизистого барьера.

Стресс мешает как выработке слизи, так и регулированию вязкости слизи. Известно, что у пациентов с ВЗК стресс приводит к обострениям болезни. Множество других факторов, включая дефенсины, пробиотики, энтеральные патогены, само воспаление, генетический фон и т.д., влияют на функцию слизистого барьера. Пока слизистый барьер нарушен, конфликт между организмом и теми патогенными микроорганизмами, которые заселяют толстую кишку в большом количестве и разнообразии, как правил, неизбежен.

Антибиотики могут эффективно снизить количество болезнетворных микроорганизмов, контактирующих со слизистой оболочкой. Однако они не имеют прямого влияния на слизистый барьер и не могут стерилизовать полимикробную микробиоту толстой кишки. Важно отметить, что как только антибиотики отменяются, то данная ситуация меняется на абсолютно противоположную. В долгосрочной перспективе антибиотики обычно неэффективны при ВЗК из-за повышения микробной устойчивости. Однако слизистый барьер может быть нарушен не только экологическими или генетическими факторами, но и специфическими патогенами, такими как *Serpulina*, *Fusobacteria*, *Enterobacteriaceae* или *Gardnerella*, которые образуют бактериальные биопленки на поверхности эпителия. Подавление адгезивных биопленок микроорганизмов может быть определяющим фактором эффективности проводимой терапии [32].

Преднизолон – это сильнодействующий препарат и как глюкокортикоид он стимулирует

секрецию слизи. Его минералокортикоидная активность увеличивает резорбцию воды, тем самым увеличивая градиент вязкости в слое кишечной слизи. Разработка веществ, которые могут избирательно контролировать слизистый барьер без типичных побочных эффектов преднизолона, может иметь огромное преимущество при лечении ВЗК. В будущем следует рассмотреть вопрос и о разработке препаратов, влияющих на апоптозную регуляцию обновления эпителиальных клеток.

Метотрексат является мощным агентом для трансформации *in vitro* линий незрелых эпителиальных клеток в бокаловидные клетки и цилиндрические эпителиальные клетки, продуцирующие слизь. Более высокие концентрации метотрексата увеличивают долю столбчатых и бокаловидных клеток. Роль, так называемых, иммунодепрессантов в лечении ВЗК еще предстоит точно определить.

Месалазин подавляет бактериальные биопленки *in vivo* с помощью механизмов, которые в настоящее время не ясны. В отличие от терапии антибиотиками, подавление месалазином, по-видимому, не вызывает резистентности бактерий. Возможно, что подавляющее действие месалазина может быть еще больше расширено, когда механизм действия будет уточнен.

Пробиотики могут действовать как живые вакцины, используя ослабленные штаммы для стимуляции иммунитета слизистых оболочек. Однако следует признать, что все доступные в настоящее время пробиотики используют штаммы бактерий, которые присутствуют только в небольшом количестве в толстой кишке человека (менее 0,01%). Они были выбраны в основном из-за простоты культивирования, хранения, транспортировки и стабильности в пищевых продуктах. Пробиотический потенциал анаэробов, которые составляют основную массу аборигенной флоры толстого кишечника, пока не изучен.

Таким образом, указаны возможные способы восстановления слизистого барьера:

1. Эрадикация случайных патогенов, нарушающих слизистый барьер (энтеро-адгезивная кишечная палочка, *Fusobacterium nucleatum*, *Serpulina*).
2. Селективный контроль секреции слизи и обезвоживания (аналоги кортизола).
3. Индукция более высокой дифференцировки эпителиальных клеток, что приводит к переключению с секреторной функции на адсорбционную (аналоги анти-TNF, подавляющие апоптоз, метотрексат).
4. Подавление прикрепленных бактериальных биопленок.
5. Снижение использования в быту моющих средств и эмульгаторов в продуктах питания.
6. Стимуляция врожденного иммунитета.

Авторы выражают искреннюю признательность и благодарность Alexander Swidsinski (ведущему специалисту госпиталя Шарите, главному врачу гастроэнтерологического отделения, руководителю лаборатории молекулярной генетики, полимикробных инфекций и биопленок Университета им. Гумбольдта, Берлин, Германия) за предоставленные материалы и оказанную помощь в подготовке данной статьи.

Литература | References

1. Amann R, Ludwig W, Schleifer KH. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiol Rev.* 1995; 59:143.
2. Loy A, Maixner F, Wagner M, et al. ProbeBase – an online resource for rRNA-targeted oligonucleotide probes: new features 2007. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35:800.
3. Swidsinski A, Göktas Ö, Bessler C, et al. Spatial organization of microbiotica in quiescent adenoiditis and tonsillitis. *J Clin Path.* 2007; 60:253.
4. Swidsinski A, Schlien P, Pernthaler A, et al. Bacterial biofilm within diseased pancreatic and biliary tracts. *Gut.* 2005; 54:338.
5. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, et al. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *JCM.* 2005; 43:3380.
6. Franks AH, Harmsen HJ, Raangs GC, et al. Variations of bacterial populations in human feces measured by fluorescent in situ hybridization with group-specific 16S rRNA targeted oligonucleotide probes. *Appl Environ Microbiol.* 1998; 64:3336.
7. Harmsen HJ, Raangs GC, He, T, et al. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol.* 2002; 68:2982.
8. Dethlefsen L, Huse S, Mitchell L, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008 November; 6(11): e280.
9. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs, H, et al. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol.* 2005; 8:1131.
10. Swidsinski A, Sydora BC, Doerffel Y, et al. Viscosity gradient within the mucus layer determines the mucosal barrier function and the spatial organization of the intestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13:963.
11. Kunzelmann K, Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. *Physiol Rev.* 2002; 82:245.
12. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraelen H, et al. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology.* 2008; 135:568.
13. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vaneechoutte M, et al. Active Crohn's disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14:147.
14. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, et al. The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions. *Microorganisms.* 2019; 11;7(11):550. doi: 10.3390/microorganisms7110550
15. Kurokawa I, Danby F. W., Ju Q. et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp. Dermatol.* 2009; 18 (10):821–832.
16. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial dysbiosis and translocation in psoriasis vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 4; 9:7. doi: 10.3389/fcimb.2019.00007. PMID: 30778377; PMCID: PMC6369634.
17. Scher J.U., Ubeda C., Artacho A. et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (1):128–139.
18. Yan D, Issa N, Afifi L, et al. The role of the skin and gut microbiome in psoriatic disease. *Curr Dermatol Rep.* 2017;6(2):94–103. doi:10.1007/s13671–017–0178–5
19. Alesa DI, Alshamrani HM, Alzahrani YA, et al. The role of gut microbiome in the pathogenesis of psoriasis and the therapeutic effects of probiotics. *J Family Med Prim Care.* 2019; 15;8(11):3496–3503. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_709_19
20. Chen L, Li J, Zhu W, et al. Skin and gut microbiome in psoriasis: gaining insight into the pathophysiology of it and finding novel therapeutic strategies. *Front Microbiol.* 2020; 15(11):589726. doi: 10.3389/fmicb.2020.589726
21. Hok BT. The microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis: The skin perspective. *The Journal of Rheumatology.* 2018; 94: 30–31; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180133>
22. Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, et al. Gut microbiome in psoriasis: an updated review. *Pathogens.* 2020; 12;9(6):463. doi: 10.3390/pathogens9060463
23. Volkova L.A., Khalif I. L., Kabanova I. N. Influence of intestinal dysbiosis on the course of acne vulgaris. *Clinical medicine.* 2001;79(6):39–41. (in Russ.)
Волкова Л. А., Халиф И. Л., Кабанова И. Н. Влияние дисбактериоза кишечника на течение вульгарных угрей // Клиническая медицина. 2001. Т. 79. № 6. С. 39–41.
24. Vasilyeva E.S., Savostyanova O. V. The state of intestinal microecology in patients with acne. *Russian medical journal.* 2007;15(19):1398–1399. (in Russ.)
Васильева Е. С., Савостьянова О. В. Состояние микроэкологии кишечника у больных угревой болезнью // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 19. С. 1398–1399.
25. Yan HM, Zhao HJ, Guo DY, et al. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol.* 2018; 45(10):1166–1171. doi: 10.1111/1346–8138.14586
26. Deng Y, Wang H, Zhou J, et al. Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls. *Acta Derm Venereol.* 2018; 29;98(8):783–790. doi: 10.2340/00015555–2968
27. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(Suppl 1):18–24. doi: 10.1007/s40257–020–00531–1. PMID: 32910436
28. Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48 Suppl1: S85–6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000241
29. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and the gastrointestinal system. *Australas J Dermatol.* 2020 Nov;61(4):307–311. doi: 10.1111/ajd.13401
30. Tutka K, Żychowska M, Reich A. Diversity and composition of the skin, blood and gut microbiome in rosacea – a systematic review of the literature. *Microorganisms.* 2020; 8(11):1756. doi: 10.3390/microorganisms8111756
31. Swidsinski A, Ung V, Sydora BC, et al. Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15:359.
32. Khryanin AA. Biofilms of microorganisms: modern concepts. *Antibiotics and chemotherapy,* 2020, V. 65, No. 5–6, pp. 37–44.
Хрянин А.А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления // Антибиотики и химиотерапия, 2020, Т. 65, № 5–6, С. 37–44.

К статье

Стратегии восстановления слизистого барьера кишечника (стр. 88–95)

To article

Recovery strategies intestinal mucosal barrier (p. 88–95)

Рисунок.

Массивная бактериальная биопленка, прикрепленная к остаткам пищи в ротовой полости (универсальный зонд Eub338 Cu_3 , желтая флуоресценция, ув. $\times 400$) [3].

