



Биоразнообразие окружающей среды, человеческая микробиота и связь с аллергией

Хавкин А. И.², Нестеренко З. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

² ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, ул. Большая Серпуховская, д. 62, г. Москва, Россия

Для цитирования: Хавкин А. И., Нестеренко З. В. Биоразнообразие окружающей среды, человеческая микробиота и связь с аллергией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6): 119–126. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-119-126

✉ Для переписки:
Нестеренко
Зоя Васильевна
zvnesterenko
@gmail.com

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии
Нестеренко Зоя Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Резюме

Введение. В статье представлены современные взгляды на роль микробиоты, в возникновении атопической патологии. Рассматриваются причины снижения биоразнообразия, изменения динамического равновесия между макро- и микроорганизмами, нарушение колонизации экологических ниш человека, имеющих важное значение в формировании местного и системного иммунитета; основные причины возникновения дисбиоза в раннем возрасте, что предшествует формированию аллергических заболеваний (пищевой аллергии, атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы), значительный рост которых отмечается в последние десятилетия.

Цель: провести анализ обзоров, статей, посвященных изучению роли микробиоты человека, снижения ее биоразнообразия в формировании аллергической патологии.

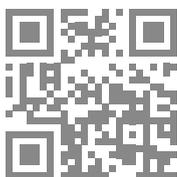
Методы: использование аналитических обзоров, статей, размещенных в электронных базах: PubMed, Scopus, Web of Science, позиция Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI).

Заключение: проведенный анализ позволил представить современную роль микроорганизмов, населяющих экологические ниши человеческого организма, их динамического равновесия на функцию всех органов и систем, с рассмотрением причин снижения биоразнообразия и последующим развитием аллергических заболеваний; необходимости дальнейшего изучения роли не отдельных патогенов, а общих свойств микробной популяции, что поможет изменить подход к терапии заболеваний, основанный не на замене отдельных микроорганизмов, а на восстановлении целой популяции.

Ключевые слова: микробиоценоз, биоразнообразие, экосистема, иммунитет, аллергические заболевания

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: LTQHZR



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-119-126>

Environmental biodiversity, human microbiota and association with allergies

A. I. Khavkin², Z. V. Nesterenko¹¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, build.2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Moscow² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region», build. 62, Bolshaya Serpuhovskaya str., Moscow, 115093, Russia

For citation: Khavkin A.I., Nesterenko Z.V. Environmental biodiversity, human microbiota and association with allergies. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6): 119–126. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-119-126

✉ *Corresponding author:*

Zoia V. Nesterenko
zvnesterenko@gmail.com

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Zoia V. Nesterenko, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care; ORCID: 0000-0001-9522-897X

Summary

Background. The article presents modern views on the role of microbiota in the occurrence of atopic pathology. The reasons for the decline in biodiversity, changes in the dynamic balance between macro-microorganisms, violation of the colonization of human ecological niches, which are important in the formation of local and systemic immunity, are considered; the main causes of dysbiosis at an early age, which precedes the formation of allergic diseases (food allergy, atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma), a significant increase in which has been noted in recent decades.

Aim: to analyze reviews, articles devoted to the study of the role of the human microbiota, a decrease in its biodiversity in the formation of allergic pathology.

Methods: the use of analytical reviews, articles posted in electronic databases: PubMed, Scopus, Web of Science, position of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI).

Conclusion: the analysis made it possible to present the modern role of microorganisms inhabiting the ecological niches of the human body, their dynamic balance on the function of all organs and systems, with consideration of the reasons for the decrease in biodiversity and the subsequent development of allergic diseases; the need to further study the role of not individual pathogens, but the general properties of the microbial population, which will help to change the approach to disease therapy, based not on replacing individual microorganisms, but on restoring the all population.

Keywords: microbiocenosis, biodiversity, ecosystem, immunity, allergic diseases

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Актуальность

В последние годы, в связи с активным использованием молекулярно-генетических технологий в исследованиях, заметно изменились представления о роли микроорганизмов, существующих в различных экологических нишах человеческого организма. Установлено значительное влияние микробиоты организма на состояние здоровья человека: активное участие в иммунных реакциях, определяющих устойчивость к патогенам, а также во всех видах обмена. В то же время состояние здоровья макроорганизма, его питание и окружающая среда сказываются на состоянии микробиоценоза [1, 2]. Бактериальная микробиота человека характеризуется разнообразием видов и штаммов. Взаимодействие между человеком и микроорганизмами осуществляется чаще в виде комменсализма,

симбиоза. Динамическое равновесие между макроорганизмом и микромиром в оптимальных условиях может противостоять внешним воздействиям (патогенам). При нарушении равновесия возможна гибель одной из составляющих. На фоне антропогенного влияния на окружающую среду произошло изменение состава человеческой микробиоты с исчезновением отдельных компонентов, что не могло не сказаться на состоянии здоровья человека. Как отмечается в проведенных исследованиях – дисбиоз может быть решающим фактором в развитии атопии. Изучение роли не отдельных патогенов, а общих свойств микробной популяции поможет изменить подход к терапии заболеваний, основанный не на замене отдельных микроорганизмов, а на восстановлении целой популяции.

Цель: провести анализ обзоров, статей, посвященных изучению роли микробиоты человека, снижения ее биоразнообразия в формировании аллергических заболеваний.

Методы: использование аналитических обзоров, статей, размещенных в электронных базах: PubMed, Scopus, Web of Science, позиции Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (EAACI).

Результаты

Человек является обладателем громадного количества микроорганизмов, число которых в десятки раз превышает количество человеческих клеток. Микробиом – коллективный геном микробных популяций человека в конкретной экосистеме. Бактериальная микробиота человека характеризуется разнообразием видов и штаммов, отражая биологическую неоднородность человеческого организма. Взаимодействие между человеком и микроорганизмами осуществляется чаще в виде комменсализма, симбиоза. До сих пор факторы, регулирующие жизнь микробиоты, плохо изучены, также как и ее роль в поддержании жизнедеятельности человека и развитии заболеваний. Микробиота способствует образованию энергии из пищи, выделяет факторы роста, оказывает влияние на постнатальную дифференцировку слизистых оболочек, стимулирует функции врожденного и приобретенного иммунитета, препятствует инвазии патогенных микроорганизмов. Отношения человека и микроорганизмов сложны, т.к. могут быть как симбиотическими, так и паразитическими в зависимости от биологического контекста [1–3].

Состав микробиоты, размножение ее представителей контролируется, прежде всего, макроорганизмом с помощью механических (десквамация эпителия кожи и слизистых оболочек, удаление микробов секретами); химических (соляная кислота желудочного сока, желчных кислот, щелочным секретом слизистой тонкой кишки) процессов; бактерицидных секретов кожи и слизистых оболочек, иммунных механизмов [2].

Жизненный цикл человека сложный и предполагает наличие ряда динамичных равновесных состояний, каждое из которых в определенной степени ограничивает другие. Это возможно благодаря фрактальной природе биологических сообществ, в структуре которых экосистемы встроены одна в другую, что обеспечивает стабильность и жизнеспособность биологического организма в целом. В уравновешенном состоянии формируется континуум, аналогичный петле Мебиуса, которая не имеет ни начала, ни конца. Подобная структура создает условия для коэволюции конкурирующих организмов (например, хозяина и микроорганизма), которые в определенной ситуации могут привести к уничтожению одного из них. Но эволюционно стабильная система не является абсолютно фиксированной. Равновесные системы характеризуются достаточной упругостью и в нормальных условиях могут противостоять внешним воздействиям (например, патогенам). При нарушении определенных границ система утрачивает равновесие, что приводит к гибели одного из партнеров. В биосфере человека подобные границы не установлены и равновесие может нарушиться под действием

патогенов, вызывающих гибель других микроорганизмов и/или хозяина, а появление вариантов микробов восстанавливает равновесие [1].

История Земли, согласно Бюффону, насчитывает лишь 75 тысяч лет, причем последняя эпоха (11,5 тысяч лет) тесно связана с деятельностью человека, ее принято называть голоценом. Примерно 200 лет назад начали происходить изменения, значимость которых стала особенно заметна с началом индустриальной революции. Введение термина «антропоцен», как нового геологического понятия, принадлежит Юджину Стормеру, а популяризировал и распространил его химик Пауль Крутцен в 2000 году. С точки зрения стратиграфии антропоцен мог начаться с 1950 года. Деятельность людей приобретает характер самостоятельного геологического агента, преобразующего природу с возрастом угрозы глобального биосферно-экологического кризиса. Существование человека является важным геологическим феноменом, который остается пока непонятым.

В ближайшие несколько миллионов лет следы человеческой деятельности никуда не денутся:

- падение уровня CO₂,
- глобальный пик выпадения радиоактивных осадков,
- создание новых веществ, которые не могут быть переработаны естественными редуцентами,
- техногенно-созданные, или измененные горные породы,
- масштабная прогрессирующая деградация почвенного покрова.

Нарушение макроэкологии привело к изменению состава нашей микробиоты, что оказало влияние на физиологию человека и риск развития заболеваний. Очень быстрое увеличение распространенности заболеваний, в том числе, аллергических, в последние годы может свидетельствовать о том, что рост заболеваемости связан с воздействием факторов окружающей среды и, возможно, с исчезновением отдельных компонентов микробиоты.

21 век назван ВОЗ «веком аллергии», а саму болезнь – «эпидемией», согласно данным Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (EAACI), в Европе 150 млн (20% населения) страдает аллергическими заболеваниями и значимое место среди аллергических заболеваний занимает пищевая аллергия, бронхиальная астма. В соответствии с концепцией «исчезающей микробиоты» в развитии заболевания может иметь значение не один конкретный возбудитель, а определенная часть микробного сообщества, выступающая в роли патогена. Можно предположить, что при разработке новых подходов к лечению следует изучать не роль отдельных микроорганизмов, а общие свойства

микробных популяций, такие как жизнеспособность, трофические взаимодействия и перенос генов. В определенных обстоятельствах восстановление популяции может быть более обоснованным, чем замена отдельных микроорганизмов [4].

Биологическое разнообразие – это термин, который описывает разнообразие живых организмов на Земле, степень изменения жизни, включая микроорганизмы, растения, животных и экосистемы и представляет собой богатство доступных для нас биологических ресурсов. В биоразнообразии каждый вид играет важную роль. Представители растительного и животного мира зависят друг от друга, и эти разнообразные виды обеспечивают естественную устойчивость для всех форм жизни, взаимодействуют и образуют сложнейшие сети поддержки [1, 2].

Биоразнообразие состоит из генетического, экологического, видового, молекулярного разнообразия и распределяется неравномерно, варьируя в глобальном масштабе и по регионам. На биологическое разнообразие влияют температура, высота над уровнем моря, осадки, почва, связь с другими видами. Биоразнообразие является результатом эволюции на протяжении 3,5 миллиардов лет. За это время оно подвергалось различным периодам вымирания. Последней, и наиболее разрушительной стадией вымирания, является голоценовое вымирание (эпоха четвертичного периода), на которое частично повлияла деятельность людей.

При уменьшении биологического разнообразия многочисленные взаимосвязи ослабевают и иногда разрушаются, что наносит вред всем видам в экосистеме, нарушая ее баланс (загрязнение окружающей среды, изменение климата), влияя на биологические ресурсы (многообразие видов, экосистем, генов), снижая социальную пользу (уровень образования, научных исследований, культурных ценностей) [1, 2].

Гипотеза биоразнообразия утверждает, что контакт с природной средой обогащает микробиом человека, способствует укреплению иммунного баланса и защищает от аллергии и воспалительных заболеваний. Человек оберегается двумя вложенными слоями биоразнообразия: микробиоты внешнего слоя (почва, природные воды, растения, животные) и внутреннего слоя (кишечник, кожа, дыхательные пути) [3].

За последние сто лет биоразнообразие во всем мире резко сократилось. Вымирание видов, эволюция новых видов – это естественный процесс, однако человеческая деятельность изменила естественные процессы исчезновения и эволюции; так в настоящее время виды вымирают в сотни раз быстрее, чем того требует эволюция. Снижение биоразнообразия связано с уничтожением человеком естественных мест обитания (вырубка лесов, осушение болот, очищение земель под строительство социальных объектов). Глобальное изменение климата – также является фактором, снижающим биоразнообразие. За последние 50 лет глобальная температура Земли заметно возросла, предположительно, из-за растущих выбросов антропогенных парниковых газов, что оказывает значительное влияние на биосферу [1].

Избыточное применение антибиотиков, применение кесарева сечения, широкое использование дезинфицирующих средств и антисептиков ведет к потере индивидуального разнообразия микроорганизмов.

Теория игр, созданная великим экономистом и математиком Джоном Нэшем, объясняет суть феномена «сотрудничества», почему отбор в совместно эволюционирующих системах поощряет особи, которые существуют в основном по правилам. Нэш представил ситуацию, которую сейчас стали называть «равновесие Нэша». – это стратегия в игре с двумя или более игроками, где результат оптимален, если играть по правилам. Сотрудничество – это очень хрупкое состояние: если его нарушить, то дальше возможно все, что угодно. Из-за избыточного использования антибиотиков, а также некоторых других распространенных практик, например кесарева сечения, мы вошли в зону опасности, в ничейную полосу между древним микробиомом и современным миром, карты которого до сих пор не существует [1].

Для оценки видового микробного разнообразия используют индекс разнообразия Шеннона, индекс разнообразия (доминирования) Симпсона, реципрокный индекс Симпсона, индекс разнообразия (видового богатства) Маргалефа [4]. Метаанализ показал наличие взаимосвязи между уровнем микробного разнообразия и состоянием здоровья человека. Сниженный уровень микробного разнообразия у новорожденных может быть маркером развития аллергических заболеваний [5].

Микробиота (микробиоценоз)-экологическое сообщество коммемальных симбиотических и патогенных микроорганизмов, населяющих различные ниши макроорганизма. Микробиом – термин, подразумевающий совокупность всех генов микробиоты. Микробиотоп – место обитания в мариорганоме находящегося в равновесии сообществе микроорганизмов. Это временная единица, являющаяся продуктом воздействия сил экосистемы, и может быть разрушена под воздействием живых организмов или внешних факторов.

Влияние различных факторов окружающей среды вызывают колебания в соотношении микроорганизмов, что определяет относительную лабильность микробиоты на фоне ее определенной индивидуальной стабильности [6, 7]. Многочисленные функции кишечного микробиоценоза можно условно разделить на защитную, метаболическую, иммунную и генетическую.

Защитная функция обеспечивает колонизационную резистентность по отношению к патогенной микробиоте. Имеет место конкуренция за питательные вещества, рецепторы адгезии. Кроме того, вырабатываются органические кислоты, перекись водорода, антибиотикоподобные вещества, препятствующие росту патогенных микроорганизмов [8].

Иммунная функция кишечного микробиоценоза осуществляется слизистой оболочкой кишечника, имеющей собственную лимфоидную ткань («ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань» -gut-associated lymphoid tissue, GALT), которая на сегодня признается самым большим «иммунным органом» человека, содержащим приблизительно

80% В-лимфоцитов всей иммунной системы человека. Колонии микроорганизмов и иммунокомпетентными клетками кишечной стенки тесно и постоянно взаимодействуют, определяя влияние микробиоценоза на формирование иммунного ответа как на уровне местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета [9].

Метаболическая функция микробиоты осуществляется участием во всех видах обмена веществ, включая энергетический обмен, обмен белков, жиров и углеводов, а также обмен микронутриентов. Метаболическая активность бактерий выполняет пищеварительную, детоксикационную и синтетическую функции [8]. Микробный синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микробиоты на функции внутренних органов и центральной нервной системы [6, 9, 10], являясь фактически «виртуальным эндокринным органом» [11]. Биологически активные вещества со свойствами нейромедиаторов, вырабатываемые рядом бактерий, осуществляют контроль над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой.

Микробиота кишки влияет на метагеном человека через регуляцию экспрессии генов [12]. Состав микробиоты определяет экспрессию генов, ответственных за регуляцию аппетита гипоталамусом, генов сигнальных молекул в тонкой кишке, влияющих на метаболизм, а также генов, задействованных в липогенезе и метаболизме глюкозы, регуляции обмена адипоцитов и накоплении жировой ткани [12, 13], управляя практически всеми процессами поддержания гомеостаза в нашем организме [14].

Генетическая функция кишечной микробиоты является «генетическим банком», обмен генетическим материалом с клетками человека происходит посредством фагоцитоза. Таким образом микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие организму хозяина, что делает ее «своей» для иммунной системы, а микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [15].

Микробное программирование иммунной системы ребенка начинается внутриутробно и является главным фактором развития сбалансированной иммунной системы слизистой оболочки у новорожденных. Кишечник ребенка колонизируется микроорганизмами околоплодных вод еще во время беременности [16].

Постнатальная колонизация кишечника индуцирует иммунологические реакции, различные бактерии вызывают экспрессию разных генов, ответственных за иммунитет, что дает определенные преимущества для тех бактерий, которые «участвовали» в первоначальном заселении кишечника. Естественное течение родов и грудное вскармливание дают для младенца важные преимущества, в число которых входят стимуляция иммунной системы и обеспечение нормальной кишечной микробиотой. В этот период продолжается формирование симбиотических связей между микробиотой, эпителием и лимфоидной тканью [17, 18, 19]. Энтеральное поступление пищевых антигенов, запускает заключительные стадии

созревания иммунной системы с преимущественной активацией Th1-реакций для достижения необходимой устойчивости баланса Th1/Th2 [17, 19]. При этом в формировании толерантности к симбиотной микробиоте участвуют те же механизмы, что и в формировании толерантности к пищевым антигенам. Комплекс неспецифических и иммунных факторов составляет кишечный барьер, определяющий строго дозированное поступление макромолекул во внутреннюю среду организма и нормальное течение процесса формирования толерантности слизистой оболочки к нормальной микробиоте и пищевым антигенам. Нарушение постнатальной колонизации кишечника приводит к изменению всего комплекса факторов – сбою формирования кишечного биоценоза и нарушению формирования толерантности к пищевым антигенам [19].

Эволюция человека происходила одновременно с эволюцией комменсальной микробиоты. Некоторые микроорганизмы обладают патогенными свойствами, их распространенность в популяции меняется и зависит от влияния терапевтических вмешательств, модификации образа жизни. Исчезновение определенных микроорганизмов из микробиоты человека может иметь нежелательные последствия и способствовать распространению целого ряда заболеваний.

Снижение количества и разнообразия микробиоты кишечника в раннем периоде ее становления, особенно снижение количества бифидобактерий, связано с повышенным риском развития атопии у детей первых 18 мес. жизни в связи с нарушением функции кишечного барьера [4]. Аллергическое заболевание можно рассматривать как следствие воздействия окружающей среды и дисрегуляции эпителиального слизистого барьера [17, 20, 21]. При уменьшении количества активной кишечной микробиоты – повышается уровень IgE, циркулирующих базофильных лейкоцитов в связи с ингибирующим влиянием микробиоты на аллерген-специфические клетки [22].

Проведенные исследования показали, что для детей с аллергией было характерно низкое общее разнообразие микробиоты в 1 мес. жизни, низкое разнообразие рода *Bacteroides* в 1 мес., снижение общего количества и разнообразия *Proteobacteria* в 12 мес. [23, 24]. Разнообразие микробиоты в возрасте 1 года уже не было ассоциировано с пищевой сенсibilизацией, в то время как соотношение *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* оставалось более высоким у сенсibilизированных детей. Также для них было характерно более низкое количество бактерий рода *Ruminococcaceae* [25]. В то же время в исследованиях L. Nyland и соавт. и Z. Ling и соавт. было показано, что снижение разнообразия микробиоты в 5- и 6-месячном возрасте уже не ассоциировано с развитием атопического дерматита в дальнейшем [25, 26].

Функция микробиоты в иммунном ответе является общепризнанной, и дисбиоз кишечника может привести к хроническим воспалительным респираторным расстройствам, в том числе, к астме. Астма – гетерогенное заболевание, включающее в себя несколько фенотипов с различными

клиническими и патофизиологическими характеристиками [27]. Инициация и обострение астмы могут зависеть от индивидуальной восприимчивости, вирусных инфекций, воздействия аллергенов, табачного дыма и загрязнения наружного воздуха. Наиболее распространенными аллергенами, участвующими в развитии и обострении астмы, являются пылевые клещи, трава, пыльца деревьев, эпителий животных, грибы и плесень [28].

Исследования, проведенные за последние 10 лет, подтвердили роль микробиоты в регуляции иммунной функции. Например, *Bacteroides fragilis* модулирует баланс Th типа 1/2 (Th1/Th2), *Clostridium spp.* индуцируют выработку Treg [29]. Кроме того, микробиом производит несколько медиаторов, таких как липополисахариды, пептидогликаны, короткоцепочечные жирные кислоты и газообразные молекулы, которые влияют на физиологию хозяина в зависимости от дозы, периода развития и типа ткани [29].

Согласно сформулированной научной концепции микробиом кишечника оказывает значимое влияние на поддержание нормального биоценоза дыхательных путей и функциональное состояние легких. Рассматривается эта концепция с позиции 4-х механизмов: мукозального иммунитета, влияния продуктов биологического распада микробных клеток; провоспалительных цитокинов и продуктов метаболизма кишечной микробиоты.

Активация адаптивного иммунитета на любом уровне мукозоассоциированной лимфоидной ткани запускает пул антиген-специфических клеток, которые частично выходят в системный кровоток и транспортируются в другие отделы этой ткани. Если проникновение произошло в кишечнике, то секретирующие патоген-специфические IgA-В лимфоциты могут выявляться в бронхолегочных лимфоузлах. Так формируется защита барьерных тканей.

Продукты метаболического распада микробных клеток могут взаимодействовать с сигнальными рецепторами клеток врожденного иммунитета с реализацией системных эффектов.

Провоспалительные цитокины (IL1,2,6,8,12; ФНО-альфа), интерферон гамма, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) вызывают развитие воспалительной реакции с участием всех систем защиты от инфекционных агентов без инициации со стороны микробиома. Отмечено, что отсутствие симбиотической нагрузки может вызывать развитие заболевания

Метаболиты кишечной микробиоты, представленные в основном короткоцепочечными жирными кислотами, обладают иммунорегуляторными свойствами.

Легкие, как и кишка, имеют слизистую выстилку просвета с общим эмбриональным происхождением, но их макро- и микро- анатомические особенности весьма различны. Однако даже эти различия не так сильны, как различия в составе и популяционной динамике их микробиоты. При отсутствии рвоты или пищеводного рефлюкса, миграция микробов в желудочно-кишечном тракте является однонаправленной (от рта до ануса) и периодически прерывается различающимися

в широких пределах физическими и химическими барьерами [30].

Движение микробов в легких является двуправленным, без физического барьера между гортанью и наиболее дистальной альвеолой. Таким образом, микробиом легких более динамичный и мобильный, чем в нижней части желудочно-кишечного тракта. В отличие от кишечника, среда легких богата кислородом. Несмотря на то, что трахея и бронхи, подобно кишечнику, покрыты сильно гликозилированными белками, секретируемыми слизистой, подавляющее большинство площади поверхности лёгких выстлано богатым липидами сурфактантом, который имеет бактериостатические эффекты против некоторых видов бактерий. Кишечник и легкие различаются по характеру взаимодействия хозяин-бактерия. Уровни IgA гораздо выше в кишечнике, в то время как легкие показывают большее взаимодействие между бактериями и лейкоцитами хозяина (альвеолярные макрофаги). Вместе, эти заметно расходящиеся условия, приводят к соответствующим расхождениям микробных сообществ [30].

Условия окружающей среды, которые определяют местные условия роста микроорганизмов в легких, включают в себя как общие для всех экологических ниш (например, наличие питательных веществ, температура, pH, давление кислорода), а также количество и состояние активации воспалительных клеток хозяина. В норме, эти условия, как правило, неблагоприятны для роста бактерий, что приводит к относительно небольшому размножению бактерий; таким образом, основной фактор, определяющим микробиом легких в норме, – баланс микробной иммиграции и элиминации. Во время болезни, местные условия роста в легких резко меняются, создавая разрешительные ниши для избирательного размножения бактерий.

Избирательное репродуктивное преимущество окружающей среды легких на членов этого сообщества подорвало динамическое влияние иммиграции и элиминации на дыхательную экосистему здоровых легких. Исходные различия в легочной микробиоте связаны с важными клиническими проявлениями легочных заболеваний: частотой обострений бронхоэктатической болезни, смертностью, чувствительностью к кортикостероидам и антибиотикам при астме [30].

Постоянное воздействие на дыхательную систему воздушно-капельных агентов у пациентов с генетической предрасположенностью открывает многократные возможности для контакта слизистых оболочек с микроорганизмами [31]. Эпителиальная слизистая оболочка и дендритные клетки, находящиеся в постоянном контакте с просветом дыхательных путей, а также анти-микробные пептиды, продуцируемые иммунными клетками, играют важную роль в ответной реакции на агенты внешней среды. Эпителий контролирует местную иммунную активность антител IgA, дефензинов и лизоцимов, которые также регулируются продукцией IL-25, IL-33 и тимического стромального лимфопоэтина, что в свою очередь стимулирует воспаление Th2-типа, которое, как известно, способствует развитию

астмы. Эпителиальные клетки также продуцируют другие регуляторные цитокины, такие как IL-10 и трансформирующий фактор роста TGF-бета. Это делает очевидным, что эпителий дыхательных путей играет важную роль в управлении как врожденным, так и адаптивным иммунитетом, который участвует в развитии астмы. Микробиом кишечника способствует образованию Treg клеток и, вероятно, влияет на восприимчивость к оральным аллергенам. Различия в составе микробиома легких у больных астмой и здоровых людей позволяют предположить, что бактерии могут способствовать возникновению астмы, а также указывают на возможно важную роль во влиянии на иммунные реакции микробиоты, обитающей в кишечнике [32, 33]. Это привело к предположению концепции оси «кишечник–легкие».

Многочисленными исследованиями выявлены признаки бактериального дисбиоза кишечника. В частности, сокращение *Lachnospira* в пользу *Clostridium spp.* был потенциально связан с астмой. Индивидуальное противодействие изменению численности *Lachnospira* и *Clostridium neonatale* в первые три месяца жизни предполагает, что эти специфические кишечные бактерии играют роль в защите или содействии развитию астматического фенотипа дошкольного возраста, в дополнение к ранее идентифицированным ролям в других atopических расстройствах. В дыхательных путях пациентов с астмой наблюдалось увеличение содержания IL-4, IL-5 и IL-13, что может оказывать влияние на микробиом кишечника [32, 34].

Дети в возрасте одного года с незрелым микробным составом имеют повышенный риск развития астмы в пятилетнем возрасте, т.к. основное воспаление при atopической астме связано с составом микробиоты. Адекватное созревание микробиома кишечника в этот период может защитить этих предрасположенных детей от развития астмы [34].

У пациентов с астмой отмечено увеличение доли *Proteobacteria* (*Betaproteobacteria* и *Gammaaproteobacteria* при atopической и только *Gammaaproteobacteria* при неатопической астме), увеличение *Bacilli* и снижение доли бактерий, образующих бутират (*Anaerostipes*, *Faecalibacterium*) и ацетат (*Alistipes*), что соответствует уменьшению доли строгих анаэробов-симбионтов и увеличению

доли условно-патогенных факультативных анаэробов. В случае наличия синдрома избыточного бактериального роста при atopической астме снижено относительное количество бактерий классов *Negativicutes*, *Erysipelotrichia*, *Bacteroidia*, семейств *Erysipelotrichaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Rhodospirillaceae*, *Bacillaceae*, родов *Barnesiella*, *Paraprevotella*, *Pyrolobus*, *Bifidobacterium*, *Pseudomonas*, *Coprobacter*, *Bacillus*. При неатопической астме наличие синдрома избыточного бактериального роста сопровождалось повышением относительного количества бактерий семейства *Bacteroidaceae*, родов *Paraprevotella*, *Odoribacter*, *Bacteroides*, *Butyricoccus*, *Parasutterella*. Изменения бактериального спектра коррелировали с основными клинико-лабораторными проявлениями астмы. Таким образом, имеет место изменение состава микробиоты кишечника у больных астмой, в том числе при наличии синдрома избыточного бактериального роста [35–37].

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) в 2021 году опубликовала рекомендации, в которых указывается о необходимости координировать исследования по изучению причин изменения микробиома эпителиального барьера с измененной проницаемостью, бактериальной транслокации, снижению разнообразия микробиоты, колонизации оппортунистических патогенов, а также изучение терапевтических исследований по восстановлению микробиома [38].

В геологическую эпоху антропоцена изменились процессы эволюции, отмечается утрата биоразнообразия, идет снижение и генетического разнообразия с деструкцией экосистемы со значительными последствиями для здоровья человека. Понимание связей микробиома и заболеваний человека может предоставить широкие возможности для улучшения состояния здоровья людей. Дальнейшее изучение патофизиологии процессов воспаления, обусловленных микробиомом, в сочетании с взаимодействием основных факторов риска развития atopических заболеваний, поможет оптимизировать методы лечения, разработать новые терапевтические стратегии модификации микробиома по предотвращению возникновения и обострения atopических заболеваний.

Литература | References

- Chen Y., Blaser M. J. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*. 2012;13: 260–270. doi:10.1038/nrg3182.
- Nikonova E.L., Popova E.N. Microbiota. Moscow. 2019, 256 P. (In Russ.)
Микробиота/Под редакцией Е. Л. Никоновой; Е. Н. Поповой. Москва. 2019:256.
- Haathela T. Biodiversity hypothesis. *Allergy*. 2019;74(8):1445–1456. doi:10.1111/all.13763. Epub 2019 Apr 4.
- Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vahitov T. Ja. Intestinal metabolic dysbiosis and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015.12 (124): 6–29. (In Russ.)
- Ситкин С.И. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015.12(124):6–29.
- Wang M., Karlsson C., Olsson C., et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopical eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.011.
- Makarova S. G., Namazova-Baranova L.S., Ereshko O. A., Yasakov D. S., Sadchikov P. E. Intestinal Microbiota and Allergy. Probiotics and Prebiotics in Prevention and Treatment of Allergic Diseases. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(1):7–18. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v16i1.1999
Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О. А., Ясаков Д. С., Садчиков П. Е. Кишечная микробиота

- и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(1):7–18. doi: 10.15690/pf.v16i1.1999
7. Project Consortium Human Microbiome. A Framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402): 215–221. doi:10.1038/nature11234.
 8. Jeffery I.B., Claesson M. J., O'Toole P.W., Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nature Rev Microbiol*. 2012;10(9):591–592. doi: 10.1038/nrmicro2859.
 9. Ursova N.I. The main physiological functions of the intestinal microflora and the formation of microbiocenosis in children. *Practical issues of pediatrics*. 2006; 1 (1): 51–57. (In Russ.)
Урсова Н.И. Основные физиологические функции интестинальной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2006; 1(1): 51–57.
 10. Kho Z.Y., Lal S. K. The human gut microbiome – a potential controller of wellness and disease. *frontiers in microbiology*. *Front Microbiol*. 2018; 9:1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835.
 11. Clarke G., Stilling R. M., Kennedy P.J., et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221–1238. doi: 10.1210/me.2014–1108.
 12. Bäckhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab*. 2011;58 Suppl 2:44–52. doi: 10.1159/000328042.
 13. Bäckhed F., Ding H., Wang T., et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101.
 14. Lyte M. The microbial organ in the gut as a driver of homeostasis and disease. *Med Hypotheses*. 2010;74(4):634–638. doi: 10.1016/j.mehy.2009.10.025.
 15. Turnbaugh P.J., Ley R. E., Hamady M., et al. The human microbiome projects. *Nature*. 2007;449(7164):804–810. doi: 10.1038/nature06244.
 16. Payne M.S., Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol*. 2014; 5:595. doi: 10.3389/fimmu.2014.00595.
 17. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol. Int*. 2017;66(4):515–522. doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
 18. Romano-Keeler J., Weitkamp J-H. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res*. 2015;77(0):189–195. doi: 10.1038/pr.2014.163.
 19. Weng M., Walker W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(3):203–214. doi: 10.1017/S2040174412000712.
 20. Cahenzli J., Köller Y., Wyss M., et al. Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell Host Microbe*. 2013;14(5):559–570. doi: 10.1016/j.chom.2013.10.004.
 21. Hill D.A., Siracusa M. C., Abt M. C., et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med*. 2012;18(4):538–546. doi: 10.1038/nm.2657.
 22. Abdullaeva G.D., Aminova A. I., Prodeus A. P., et al. On the role of intestinal microbiota in the development of food allergy from the positions of modern intestinal microbiology. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2019; 17(5): 62–69. (In Russ.) doi:10.20953/1727–5784–2019–5–62–69.
Абдуллаева Г.И., Аминова А.И., Продеус А.П., Кильдиярова Р.Р., Корсунский А.А., Юдина Ю.В. и др. О роли микробиоты кишечника в развитии пищевой аллергии с позиций современной интестинальной микробиологии. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(5):62–69. doi:10.20953/1727–5784–2019–5–62–69.
 23. Abrahamsson T.R., Jakobsson H. E., Andersson A. F., et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434–440, 440.e1–2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025.
 24. Azad M.B., Konya T., Guttman D.S., et al.; CHILD Study Investigators. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):632–643. doi: 10.1111/cea.12487.
 25. Nylund L., Satokari R., Nikkilä J., et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. *BMC Microbiol*. 2013;13:12. doi: 10.1186/1471–2180–13–12.
 26. Ling Z., Li Z., Liu X., et al. Altered fecal microbiota composition for food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(8):2546–2554. doi: 10.1128/AEM.00003–14.
 27. Forno E., Celedon J.C. Predicting asthma exacerbations in children. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2012;18:63–69.
 28. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2019.
 29. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*. 2011 Jan 21;331(6015):337–41. doi: 10.1126/science.1198469.
 30. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Jun;12(6):821–30. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501–029OC.
 31. Esposito S. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut–Lung Axis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018 Dec 30;20(1):123. doi: 10.3390/ijms20010123.
 32. Lai P.S., Kolde R., Franzosa E. A., et al. The classroom microbiome and asthma morbidity in children attending 3 inner-city schools. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;141(6):2311–2313. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.022.
 33. Bukharina A. Yu., Mironov K. O., Zimina V.N. Analysis of single-nucleotide polymorphisms associated with an increased risk of immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with tuberculosis and HIV. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021; 19(1): 97–104. (In Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2021–1–97–104.
Новикова В. П., Хавкин А. И., Горелов А. В., Полунина А. В. Ось «легкие-кишечник» и COVID-инфекция (обзор литературы). *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):91–96. doi: 10.20953/1729–9225–2021–1–91–96.
 34. Watson R.L., de Koff E. M., Bogaert D. Characterising the respiratory microbiome. *Eur Respir J*. 2019 Jan 31;53(2):1801711. doi: 10.1183/13993003.01711–2018.
 35. Stokholm J., Blaser M. J., Thorsen J., et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun*. 2018 Jan 10;9(1):141. doi: 10.1038/s41467–017–02573–2.
 36. Zolnikova O. Yu., Potkhverashvili N. D., Kudryavtseva A. V., et al. Changes in the intestinal microbiome in bronchial asthma. *Ter. Archive*. 2020;92(3):56–60. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000554.
Зольникова О. Ю., Поцхверашвили Н. Д., Кудрявцева А. В. и др. Изменение кишечного микробиома при бронхиальной астме. *Тер. Архив*. 2020;92(3):56–60. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000554.
 37. Charlson E.S., Bittenger K., Haas A. R. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J Respir. Crit. Care Med*. 2011;184(8):957–963. doi: 10.1164/rccm.201104–0655OC.
 38. EAACI Guidelines on Environmental Health, 2021.