



Соединительная ткань и микробиота. Грани взаимодействия в норме и патологии

Ткаченко Е. И.¹, Лазебник Л. Б.²

¹ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Россия, 194175 Санкт-Петербург, ул. ак. Лебедева 6.

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Делегатская ул., 20/1

Для цитирования: Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б. Соединительная ткань и микробиота. Грани взаимодействия в норме и патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 17–25. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-17-25

✉ Для переписки:

Ткаченко

Евгений Иванович

tkachenkoe@mail.ru

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии

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

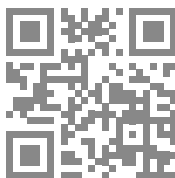
Резюме

Авторы рассматривают заболевания внутренних органов как отражение влияния различных факторов на экспосом человека (как сложной симбиотической системы) в процессе формирования из биосферы ноосферы. При этом различные факторы экспосомы вызвали глубокие нарушения эволюционно сложившихся симбиотических взаимоотношений человека с окружающей и внутренней средой с нарушением базовых систем регуляции и адаптации с развитием метаболического дисбаланса и последующим формированием различных заболеваний. Рассматриваются важная роль в этих процессах соединительной ткани, ее различных элементов в регуляции структуры органов и клеток, околоклеточного пространства, метаболизма, иммунитета, путей взаимодействия с микробиотой и ее сетевыми структурами, децентрализованные формы регуляции гомеостаза.

Ключевые слова: соединительная ткань, метаболизм клеток, микробиота, сетевые структуры, децентрализованная и иерархическая регуляция, биопленки, метаболическая терапия, пробиотики, метаболиты

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: AKITCJ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-17-25>

Connective tissue and microbiota. The facets of interaction in norm and pathology

E.I. Tkachenko¹, L.B. Lazebnik²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6, Lebedeva St., St. Petersburg, 194175, Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, 20, p. 1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

For citation: Tkachenko E.I., Lazebnik L.B. Connective tissue and microbiota. The facets of interaction in norm and pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 17–25. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-17-25

✉ *Corresponding author:*

Evgeny I.

Tkachenko

tkachenkoe@mail.ru

Leonid B. Lazebnik, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of the department of outpatient therapy; ORCID: 0000-0001-8736-5851
Evgeny I. Tkachenko, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education; ORCID: 0000-0002-8858-5642

Summary

The authors consider diseases of internal organs as a reflection of the influence of various factors on the human exposome (as a complex symbiotic system) in the process of formation of the noosphere from the biosphere. At the same time, various exposome factors caused deep violations of the evolutionarily developed symbiotic relationships of a person with the environment and the internal environment with a violation of the basic systems of regulation and adaptation with the development of metabolic imbalance and the subsequent formation of various diseases. The important role of connective tissue in these processes, its various elements in the regulation of the structure of organs and cells, the near-cellular space, metabolism, immunity, ways of interaction with the microbiota and its network structures, decentralized forms of homeostasis regulation are considered.

Keywords: connective tissue, cell metabolism, microbiota, network structures, decentralized and hierarchical regulation, metabolic therapy, probiotics, metabiotics

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Болезни – отражение проблем, стоящих перед человечеством в процессе формирования из биосферы ноосферы. [1]. Это стремительный рост численности населения, глобализация всех хозяйственных и промышленных процессов, истощение природных ресурсов и загрязнение почвы, воды, воздуха, изменение климата, возникновение эпидемий ранее неизвестных заболеваний, возрастающая социальная напряженность в обществе. Вместе с этим, последние научные достижения и прогнозы развития человеческой цивилизации поколебали сложившиеся представления о человеке как вершине биологической эволюции. Homo sapiens теряет контроль над биосферой [2]. В качестве угроз рассматриваются искусственный интеллект, возможности редактирования генома и другие новые биотехнологии, появление новых бактериальных и вирусных мутантов. Характер пандемии приобретает метаболический синдром, а остеохондроз становится самым частым в мире заболеванием, который в большинстве случаев не связан с повышенной механической нагрузкой на костно-мышечный аппарат. Начинает изучаться на молекулярном уровне влияние на геном человека, его индивидуальное развитие и здоровье совокупности факторов внутренней и окружающей среды (экспосомы).

Все это приводит к переосмыслению старых научных теорий о здоровье и различных заболеваниях человека, которые уже не дают плодотворных научных идей [3]. С позиций научных достижений молекулярной биологии, нутрициологии, микробиологии человек представляется сложной симбиотической системой (организм хозяина + микробиота) тесно связанной с окружающим миром, а социальное поведение Homo sapiens как биологического вида требует гармонии его потребностей и возможностей биосферы. При этом различные факторы экспосомы вызвали глубокие нарушения эволюционно сложившихся внешних и внутренних взаимодействий человека, что вызвало нарушение базовых систем регуляции, истощение механизмов адаптации с развитием метаболического дисбаланса и последующим формированием различных заболеваний [3].

Эволюционно самой древней системой, обеспечивающей структуру, коммуникацию, регуляцию, метаболизм клеток и органов является соединительная ткань. Ее масса превышает 50% массы тела человека, она формирует внутреннюю среду организма, выполняет структурную, опорную, защитную, обменную, трофическую функции, а ее фибробласты в короткий период (несколько часов) обеспечивают регенерацию поврежденных тканей.

Соединительная ткань создает каркас, удерживающий жидкость вокруг клеток, в которой начинаются и заканчиваются кровеносные и лимфатические капилляры, нервные окончания происходит обмен различными регуляторами, метаболитами, выведение из клеток продуктов катаболизма. Эти процессы регулируются химическим (контактным и дистанционным) и физическим путем.

Несмотря на разнообразие соединительной ткани в различных органах, все ее виды состоят из волокнистых структур, межклеточного основного вещества и различных клеток. Межклеточное основное вещество – это гидратированный гель, примерно, на треть состоящий из высокомолекулярных соединений (углеводов и белков) и на две трети из воды. Углеводы представлены глюкозаминогликанами (ГАГ) – гетерополисахаридами (дисахаридами), являющихся их мономерами. Различают 7 типов ГАГ, но построены все они по одному принципу. В их состав входит бета-д-глюкуроновая кислота (бета-д-галактоза) и амин, которые соединены 1,3-бета-гликозидной связью. Различаются ГАГ видом мономеров, их количеством и способами связей между собой. ГАГ имеют отрицательный заряд и являются гидрофильными соединениями, что способствует их активному взаимодействию с положительно заряженными элементами. ГАГ входят в состав протеогликанов (ПГ), составляя до 95% веса ПГ. Молекула ПГ содержит особый СОР-белок, к которому с помощью трисахаридов посредством ковалентных связей способны присоединяться до 100 молекул ГАГ. В клетках ПГ, соединяясь с гиалуроновой кислотой, образуют надмолекулярный комплекс, который совместно со связующими белками формирует сетчатую структуру – каркас, который удерживает жидкость вокруг клетки. Эта структура выполняет функцию интерфейса, размер пор которого лимитирует поступление в клетку и из клетки различных веществ.

Основное вещество соединительной ткани, кроме растворимых и нерастворимых ПГ, содержит гликопротеиды, углеводный компонент которых включает 10–15 моносахаридов (маннозу, ксилозу, фруктозу, арабинозу), к окончанию которых прикреплены ацильные производные нейраминной кислоты: сиаловые кислоты. Из растворимых гликопротеидов наиболее изучен фибронектин (молекулярный клей). Фибронектин имеет центр связывания с волокнистыми структурами, протеогликанами и гликопротеидами клеточных мембран, взаимодействуя с которыми он устраняет различные повреждения сетчатых и клеточных структур.

Нерастворимые гликопротеиды участвуют в образовании каркаса межклеточного матрикса. Катаболизм их осуществляется под действием нейраминидазы, которая отщепляет от гликопротеида сиаловую кислоту с последующим поглощением дестабилизированного гликопротеида макрофагами. В образовании межклеточного вещества также принимают участие коллагеновые и эластиновые волокна. Коллаген (гликопротеин) составляет, примерно, треть общего количества белка в организме. Он не растворим в воде и слабых растворах кислот и щелочей, что связано с особенностями его структуры. Молекула коллагена построена из трех цепей

в виде тройной спирали. Каждая спираль состоит из двух альфа-1-цепей и одной альфа-2-цепи, которые содержат 1000 аминокислотных остатков. При этом цепи уложены параллельно друг другу с наружным расположением радикалов гидрофобных аминокислот, которых в коллагене до 70%. Цепи состоят из групп по три аминокислоты. Обычно, в эту группу входят глицин + оксипролин или другая аминокислота + оксипролин или другая аминокислота.

В основе строения эластических волокон – белок эластин. Он содержит до 30% гидрофобных аминокислот, большое количество лизина и имеет участки с одинаковой последовательностью аминокислот. Цепи эластина образуют глобулы, которые взаимодействуют друг с другом за счет радикалов лизина.

Клеточные элементы соединительной ткани (макрофаги, тучные, эндотелиальные, адвентициальные клетки, фибробласты), наряду с форменными элементами крови, принимают участие не только в процессах синтеза и распада соединительной ткани и ее структурных элементов, формирующих внутреннюю среду тканей, но и в различных обменных, иммунных процессах, микроциркуляции лимфы и крови.

В настоящее время с позиций трофической функции соединительной ткани рассматривается проблема проницаемости гисто-гематических барьеров (кровеносных капилляров) [4, 5, 6, 7, 8]. Состояние проницаемости гисто-гематических барьеров (ГГБ) и микроциркуляции является важнейшим универсальным адаптивным механизмом, реагирующим на изменение тканевого метаболизма, обеспечивающим поступление в клетки и выведение из нее веществ.

Морфологической основой ГГБ являются капилляро-соединительнотканые структуры, включающие эндотелиальный, базальный, адвентициальный слои капилляров, соединительнотканые элементы и прилегающий к капиллярной стенке мембранный аппарат клеток паренхимы органов [9, 10, 11]. По современным представлениям существует несколько путей транспорта веществ через капиллярную стенку:

- а) через элементы эндотелиального слоя с помощью микропиноцитозных везикул, через межклеточные щели, мембраны фенестр и микропоры в плазмолемме;
- б) через клеточные и неклеточные компоненты базального слоя [9, 10].

Установлено, что основную роль в проницаемости ГГБ играет эндотелий капилляров за счет активного транспорта. Изучены 4 типа его механизмов:

1. фагоцитоз;
2. образование на поверхности эндотелия тонких ундулирующих складок, способных захватить капли жидкости;
3. образование инвагинаций на поверхности клетки с формированием везикул;
4. образование более глубоких инвагинаций и длинных каналов от которых отпочковываются мелкие везикулы.

Второй, третий и четвертый тип активности плазмолеммы называется пиноцитозом [13]. Транспорт веществ через эндотелий может происходить и против вектора осмотического давления через микропоры, через которые переходят электрически заряженные ионы за счет электрического потенциала, служащего электродвижущей силой переноса ионов [14]. Большую роль в проницаемости ГГБ играют заполненные мукополисахаридами межэндотелиальные пространства размером от 30 до 150 А, ввиду постоянного изменения формы эндотелия, через которые способны проникать молекулярным весом до 400000 [14].

К эндотелию снаружи примыкает базальный слой, состоящий из неклоточного вещества и клеточек – периточиев, также участвующих в механизмах проницаемости. Регуляция проницаемости капилляров происходит только гуморальным путем, так как они имеют только чувствительные нервы. Установлена органная специфичность ГГБ. Это касается толщины базального слоя, количества фибриллярных структур и микропиноцитозных везикул в эндотелии, однако принципиальные закономерности строения и функции ГГБ универсальны. В частности, элементы ГГБ находятся в морфологическом и функциональном единстве с клетками паренхимы органа и окружающих тканей, а регуляция их осуществляется посредством единой «ферментативно-трофической системы», включающей протеолитические, липолитические, муколитические ферменты, местные тканевые гормоны, систему гиалуронидаза-гиалуроноава кислота, глюкокортикоиды [17]. В частности, они регулируют постоянный обмен белков (альбумина, фибриногена) в обоих направлениях через клетку, что является условием нормального азотистого питания паренхиматозных клеток [18]. Вместе с этим, источником трофического белка для клеток служат распадающиеся форменные элементы крови, в первую очередь, лимфоциты и нуклеиновые кислоты плазмы крови. В патологии происходит сдвиг этой уравновешенной адекватной системы транспорта белка в сторону увеличения его выхода из кровеносного русла.

Таким образом, можно полагать, что соединительная ткань и ее элементы, включающие ГГБ, наряду с мембранами паренхиматозных клеток органов, имеют морфо-функциональное единство, обеспечивающее нормальную жизнедеятельность тканей органов. Рассмотренную выше совокупность морфологических образований и физиологических механизмов их регуляции следует дополнить системой структурно-функциональной организации эндогенного микробиоценоза (микробиоты), которая вместе с организмом хозяина составляет единое целое [19]. Большая часть микробиоты (до 80%) находится в кишечнике, доказано существование более 500 ее видов, при этом геномы представителей микробиоты участвуют в регуляции большинства физиологических процессов макроорганизма [20–24]. В настоящее время именно кишечник рассматривается не только как основная пищеварительная система, но и как основной иммунный и эндокринный орган. В частности, по данным А. М. Уголева, масса всех эндокринных клеток

кишечника больше массы всех эндокринных органов [25]. Они находятся в тесном взаимодействии с элементами соединительной ткани, энтеральной нервной системой, иммунными клетками.

Микробиота принимает участие в регуляции пищеварения. Она расщепляет сложные углеводы до моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот, которые являются источником энергии и регуляторами роста и дифференцировки кишечного эпителия [20]. Микробы, прикрепленные к антигенным детерминантам слизи, способствуют комменсам осуществлять колонизацию, слизи [20, 26].

Микробиота – основной регулятор иммунной системы. В кишечнике, имеющем наибольшую поверхность в организме, до 400 м², находится до 80% всех иммунных клеток организма [27]. Кроме того, микробиота способствует созреванию клеток врожденного и приобретенного иммунитета кишечника [28]. Под влиянием микробиоты эпителий кишки секретирует цитокины, хемокины, молекулы главного комплекса гистосовместимости и ряд других веществ, обеспечивающих тесное взаимодействие микробиоты с транзитной флорой, а также с ассоциированной с кишкой лимфоидной тканью и эпителием [29]. В частности, клетки кишечного эпителия осуществляют важные иммунологические функции за счет М-клеток, расположенных над Пейеровыми бляшками и фолликулоассоциированным эпителием кишки, участвующим в индукции иммунного ответа за счет образования слизи, антибактериальных пептидов, IL-17, IL-22. Симбиотическое взаимодействие микробиоты и кишечника также осуществляется за счет рецепторов G-белков, экспрессированных на поверхности эпителия кишечника.

Продукция слизи и различных пептидов считается самым древним механизмом акцептивного иммунитета, обеспечивающего взаимодействие и защиту эволюционно отобранных комменсалов в пределах физиологических реакций без развития воспаления с помощью микробассоциированных молекулярных паттернов распознающих рецепторов клеток [30]. Свои функции акцептивный иммунитет осуществляет за счет синтеза плазматическими клетками секреторного IgA, выделяемого в просвет кишечника и обеспечивающего симбиотическое взаимодействие комменсалов и патогенов в просвете кишечника и покрывающей ее пленке. Секреторный IgA состоит из двух компонентов: сывороточного и секреторного. Сывороточный IgA синтезируется в виде мономеров в костном мозге, а секреторный IgA – в виде ди-, три-, тетрамеров плазматическими клетками слизистой оболочки кишечника [31]. IgA обладает свойством подавлять избыточный иммунный ответ, поэтому снижение его содержания увеличивает риск возникновения аутоиммунных и аллергических заболеваний. Полимеры секреторного IgA способны к транцитозу через клетки эпителия, при этом на выходе из клеток IgA присоединяет часть рецептора клетки, что придает ему новые свойства: способность удерживать в слизи патогенов с последующим их удалением путем перистальтики кишки. Также IgA участвует в транспорте бактерий через М-клетки эпителия с последующим

фагоцитозом комплекса IgA+бактерии дендритными клетками. В зависимости от конкретных условий установлена способность организма к переключению синтеза различных Ig на синтез IgA путем стимуляции TLR В-лимфоцитов. Важную роль в иммунных механизмах играют макрофаги и дендритные клетки, осуществляющие фагоцитоз микроорганизмов, презентацию антигенов наивными Т-лимфоцитами, формированию механизмов толерантности. IgA также участвует в формировании биопленки за счет фиксации в биопленке вокруг себя комменсалов.

Вместе с этим, элементы соединительной ткани, микробиота, иммунная система также принимают участие в формировании и функционировании кишечного барьера, главными компонентами которого являются муцин, плотные контакты между эндотелиальными клетками, иммунocyты [20]. Кишечный барьер действует не только как барьер, но и как интерфейс, обеспечивая поступление в клетку и выведение из нее различных веществ, он также контролирует симбиотическое взаимодействие микробов и организма хозяина. В нормальных условиях он контролирует проникновение через него микроорганизмов, число которых многократно увеличивается при его повреждении (воспаление, некротизирующий колит и др.)

Муцин – выстилающий поверхность эндотелия гель из высокомолекулярных гликопротеидов, имеющий отрицательный заряд и большую гидратационную способность. Этот гель регулирует процессы прохождения различных веществ в клетки и из них, функционируя как высокоселективный фильтр для веществ размером до 150 мкм [32].

Плотные контакты, соединяющие эндотелиальные клетки, бывают двух типов: плотные (tight junction) и адгезивные (adherens junction). Повреждение кишечного барьера с увеличением его проницаемости – важное звено многих разных рода заболеваний при которых происходит повреждение плотных контактов с выходом белков плотных контактов (окклюдина) в цитозоль. При этом микробиота не только препятствует размножению различных патогенов, но и принимает участие в восстановлении кишечного барьера и регуляции иммунной системы [20].

Последние достижения в микробиологии привели к формированию новой системы взглядов на взаимодействие человека с внутренним и внешним миром [19, 24, 32]. В частности, это связано с установлением двусторонних механизмов взаимодействия организма хозяина и микробиоты, социальным взаимодействием микроорганизмов между собой, наличием в организме не только иерархической, но и сетевой коммуникации, что позволит в дальнейшем активно воздействовать на них в лечебных целях. Активно изучаются нейро-эндокринные, иммунологические, метаболические факторы коммуникации, вырабатываемые как микробиотой, так и организмом хозяина [33].

Установлена важнейшая роль микробиоты в метаболических, транспортных, регуляторных функциях. Она регулирует фенотипическую экспрессию генов, апоптоз, эпигеномные и посттрансляционные реакции, принимает участие в иммунной

и детоксицирующей функциях, регуляции многих видов обмена. В частности, установлено, что представители микробиоты за счет своих генов кодируют более 3200 химических реакций, которые регулируются различными низкомолекулярными веществами микробного происхождения [43]. Микробиота образует более 25000 биологически активных соединений, присутствующих в околоклеточных жидкостях [44].

Социальное поведение микробов в организме связано с их способностью формировать биопленки. Это пространственно и метаболически структурированные сообщества микроорганизмов в виде надклеточных трехмерных структур с многоуровневыми переплетениями, заключенные во внеклеточный полимерный матрикс [39]. Биопленки структурно гетерогенны и характеризуются разделением функций между входящими в них клетками, координированным поведением клеток, наличием единого для всей системы цикла онтогенеза, способностью к размножению и регенерации при повреждении [38]. Эти образуемые биосоциальные системы выгодны для существования входящих в них микроорганизмов: преимущества социального образа жизни, разделение труда, более эффективное использование пищевых ресурсов, большая устойчивость к антибактериальным агентам и иммунocyтам.

Несмотря на многообразие, биопленки имеют общие характеристики: трехмерную структурированность, метаболическую структурированность, расположение биопленки на границе раздела фаз (твердое тело – жидкость), наличие межклеточного полимерного матрикса, обеспечивающего защиту колоний, их структурную целостность и отделение друг от друга, создание гидрофильной среды для распространения в ней метаболитов [34]. Формирование биопленки происходит поэтапно: происходит обратимая, далее необратимая адгезия и распространение биопленки по органу с формированием клеточных агрегатов и биополимерного матрикса, абсорбция новых микроорганизмов к ранее прикрепившимся с формированием многослойных биопленок. Завершающий период существования биопленки – ее распад с переходом клеток к планктонному способу существования. Образование и распад биопленок – динамический процесс, связанный с рядом физических и химических факторов, зависящий также и от Quorum sensing, сигнальные молекулы которого способны ингибировать образование новых биопленок. Следует отметить, что в фазу распада биопленок повышается доступность населявших их микроорганизмов к действию антибиотиков, пробиотиков, бактериофагов, что может использоваться в лечебных целях.

Сложная организация, поведение микроорганизмов, и направленность их метаболизма также в значительной мере зависят от их плотноставимой коммуникации (Quorum sensing), которая контролирует экспрессию генов, перенос генетической информации, синтез факторов вирулентности, формирование биопленок и другие важные процессы в пределах собственного вида и на межвидовом уровне за счет специфических сигналов [35].

Нахождение микроорганизмов в биопленке демонстрирует формы социального поведения, отличные от индивидуального. Они характеризуются коммуникацией, кооперацией и аффилизацией – стремлением быть вместе [37]. Это контролирует и обеспечивает целостность популяции и социальное поведение микроорганизмов от агрессии до защиты. Взаимодействие микроорганизмов в биопленке осуществляется по иерархическому (управляющий центр – соподчиненные структуры на периферии) и сетевому принципу. Эти вертикальные и горизонтальные системы взаимоотношений установлены как между сообществами микроорганизмов, так и между микроорганизмами и организмом хозяина [39]. Формируемые микроорганизмами саморегулирующиеся децентрализованные сетевые структуры способны к двустороннему контактному и дистанционному взаимодействию как с организмом хозяина, так и между собой. При этом отсутствие управляющего центра не препятствует эффективной координации социального поведения микроорганизмов и их четкой координации деятельности с различными системами организма. Однако микробные децентрализованные сетевые структуры обладают свойствами потенциально деструктивного взаимодействия в системе «организм хозяина – микробиота», что связано с рядом потенциально присущих им свойств [33].

Сети не признают границ вообще и границ взаимодействующих с ними иерархий. Они способны вопреки барьерам взаимодействовать с патогенами. Сети имеют тенденцию к разрастанию даже в ущерб взаимодействующим с ними структурам, в том числе иерархическим. При этом возможны негативные последствия за счет разрастания даже полезных микроорганизмов из-за избыточного расходования субстратных, иммунных, регуляторных резервов [33,39]. Сети могут не подчиняться нормальным биоритмам и ритмам иерархий, вызывая метаболическую дизритмию с последующим развитием метаболических и органических изменений органов. Сети стремятся перехватить у иерархических структур регуляторные и контрольные функции. В формируемой нетократии (власти сетей) деятельность ЦНС, внутренних органов может подпадать под регулирующее влияние сетей. При этом энтеральная нервная система (ЭНС) остается автономной, ее деятельность, регулирующая различные функции, может функционировать без контроля со стороны ЦНС. Это подтверждается установлением важной роли микробиоты, в частности дисбиоза, в развитии ряда нервно-психических заболеваний.

Следует отметить, что организационная сложность сетевых структур, многовекторность их связей делает трудной задачу профилактики и лечения связанных с ними расстройств. Например, антибиотикотерапия при лечении дисбиозов может в большей мере ингибировать индигенную микрофлору, чем патогены, и усугублять дисбиоз.

Следует отметить наметившиеся общие тенденции в эволюции отношений человека и микроорганизмов: усиление зависимости человека от мира микроорганизмов. Мир меняется не только вокруг нас, но и внутри нас, что связано, в том числе с достижениями генной инженерии и вычислительной

техники. Освобождение от оков традиционной биологии чревато не только новыми возможностями, но и новыми угрозами глобального характера [41]. Обсуждается возможный переход социальных и биологических полномочий человека к сетевым системам (алгоритмам) киберустройств, искусственный интеллект которых развивается стремительно, а система взаимоотношений приобретает самодовлеющий характер [42]. Предпринимаются попытки создания прямого двустороннего интерфейса «мозг – компьютер», позволяющего считывать и передавать сигналы в мозг, создавать саморазвивающиеся программы.

Эти достижения позволяют считать, что в XXI веке эволюция выводит человека за пределы его сформированных генами возможностей, дополняя их возможностями киберустройств. Поскольку система этих взаимоотношений в природе приобретает самодовлеющий характер, предполагается, что наступил век доминирования алгоритмов способных управлять человеком. При этом внешние алгоритмы, в отличие от внутренних, сформированных генами или средой, возможно будут способны познать, управлять человеком и рассчитать программу его оптимального поведения лучше, чем он сам [42].

С учетом последних достижений науки намечаются новые подходы к профилактике и лечению заболеваний. Они должны быть на принципах предиктивно-превентивно-персонализированной медицины, основанных на полученных данных по секвенированию генома человека и его персональных характеристик в отношении геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики, интерактомики (молекулярных взаимодействий в клетках). Полученные и отцифрованные данные каждого индивидуума, положенные в основу характеристики индивидуального экспозома, составляют суть новой концепции фенотипа, болезни каждого человека и строго персонализированного лечения. Это новое содержание отечественного принципа: лечить не болезнь, а больного.

С учетом последних достижений нутрициологии (нутригеномики, нутриметаболомики) и расширяющегося рынка функциональных продуктов питания терапия питанием становится эффективным средством (в ряде случаев определяющим) лечения и профилактики [44]. Открываются возможности говорить о «программировании питанием» путем воздействия на управляемые и контролируемые эпигеномные, регуляторные, сенсорные, метаболические процессы через нутриенты и микробиоту. Установлено, что пища является одним из определяющих факторов состава микробиоты, а вариативность микробиоты только на 10% зависит от его генома [45]. В связи с этим получает распространение применение не только микробных препаратов, но и различных метаболитов микробиоты (метабитиков) с установленным их направленным метаболическим и физиологическим влиянием [45]. В частности, микробные низкомолекулярные соединения регуляторы Quorum sensing рассматриваются как альтернатива антибиотикотерапии. Это ингибиторы белкового синтеза, гистидин-киназы, ацил –HL-сигналинга,

энзимы, разрушающие Qs- аутоиндукторы (ацилазы, лактоназы, протеазы, схожие с серпинами бифидобактерий), микронутриенты, интерферирующие работу Qs (лактоны, лектины, полифенолы, пептиды), бактериоцины.

В качестве регуляторов иммунитета рассматриваются различные структурные компоненты симбиотических микроорганизмов.

Основой антиоксидантных метаболитов могут быть некоторые микробные антиоксидантные энзимы (супероксиддисмутаза, каталаза), микробные регуляторы синтеза клетками хозяина свободных радикалов, а также обладающие прямым антиоксидантным действием (глутатион, бутират, некоторые пептиды, полисахариды, витамины).

Следует признать перспективным применение в лечебно-диагностических целях микробных нейротрансмиттеров и гормонов (серотонина, гистамина, ацетилхолина, ДОПА и др.), некоторых аминокислот (глицина, таурина, триптофана и др.), витаминов микробного происхождения в качестве ко-факторов и ко-субстратов синтеза нейромоннов и трансммиттеров, а также других соединений, в том числе газов (NO, CO₂, H₂, NH₃ и др.), образующихся за счет микробной трансформации. Кроме того, целесообразен поиск метаболитов и другой направленности: модуляторов энергетического обмена в митохондриях, модуляторов эпигенетической регуляции фенотипической экспрессии генов, модуляторов стабильности генома и микробиома (в частности, в качестве антиканцерогенов).

Таким образом, коррекция микробиоты становится важным компонентом лечебно-профилактических мероприятий.

Определено несколько перспективных направлений научных исследований по рассматриваемым в данной статье проблемам. В частности, для лечения иммунопатологических заболеваний, кроме глюкокортикоидов и цитостатиков, арсенал средств может быть дополнен антицитокиновыми препаратами. В отношении начальных метаболических расстройств соединительной ткани рассматриваются следующие подходы. Применение в питании функциональных продуктов, а также препаратов для поддержания нормальной соединительной

ткани: витаминов С, Е и др., полифенолов, природного происхождения, блокирующих свободные радикалы, содержащихся в хвое, чесноке, люцерне, пчелиной пыльце, зеленом чае, спирулине, компонентов соединительной ткани.

Для улучшения состояния гисто-гематических барьеров, кроме того, целесообразно применение полиненасыщенных жирных кислот (арахидиновой, линолевой, линоленовой), содержащихся в льняном, оливковом и других растительных маслах, рыбьем жире, особенно северных морских рыб.

Пища должна содержать достаточное количество микроэлементов (цинка, магния, селена, кремния, меди), содержащихся в орехах, семенах подсолнечника, печени, яичном желтке, многих фруктах и овощах, которых должно быть в ежедневном рационе не менее 400 г.

Необходимо употребление достаточного количества воды и жидкости с контролем водно-электролитного баланса.

Считается, что при заболеваниях, протекающих с расстройством метаболизма, имеет место отложение продуктов катаболизма на эластических и коллагеновых волокнах с депонированием их в жировых депо и даже в эпителии органов с развитием их дистрофии (жировой гепатоз, нефроз, остеохондроз и др.) Для оптимизации обменных процессов в клетках, оптимизации проницаемости гисто-гематических барьеров и циркуляции внеклеточной жидкости целесообразно применение природных адаптогенов, стимуляторов диуреза в виде фиточаев, отваров фитопрепаратов. Также рассматривается применение в ряде случаев специальных лечебных процедур (энтеро-, гемо-, лимфосорбции, форсированного диуреза), однако их применение сдерживает низкая эффективность при избыточной агрессии.

Для стимуляции обменных процессов, кровообращения и циркуляции других жидкостей показана ритмичная продолжительная нагрузка. Однако эти рекомендации носят общий, в ряде случаев умозрительный характер, поэтому процессы оптимизации структуры и функции соединительной ткани и ее элементов, а также микробиоты, требуют дальнейшего изучения.

Литература | References

1. Vernadsky V. I. Biosphere and noosphere. Moscow. Ayris-Press, 2013. 569 P. (in Russ.)
Вернадский В. И. Биосфера и ноосфера. М.: Айрис-Пресс; 2013. – 569 С.
2. Yuval Noah Harari. Homo Deus. A Brief History of Tomorrow. Moscow. Sindbad Publ., 2020. 496 P. (in Russ.)
Юваль Ной Харари. Homo Deus Краткая история будущего.: М.: Синдбад . 2020. – 496 С.
3. Ugolev A. M. [Theory of Adequate Nutrition and Trophology]. St. Petersburg. Nauka Publ., 1991. 271 p. (in Russ.)
Уголев А. М. Теория адекватного питания и трофология СПб.: Наука, 1991–271 с.
4. Tkachenko E. I. The theory of noospheric-anthropogenic harmony as methodological basis for the prevention and treatment of diseases. New St. Petersburg medical records. 2018;2(84):13–19. (in Russ.)
Ткаченко Е. И. Теория ноосферно-антропогенной гармонии как методологическая основа профилактики и лечения заболеваний. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2018.- № 2(84). – С.13–19.
5. Kaznacheev V. P., Shurin S. P., Dzizinsky A. A. [Heparin and histo-hematic barriers]. [In the book: "The structure and function of histo-hematic barriers"]. Moscow. Nauka. 1971. pp. 158–162. (in Russ.)
Казначеев В. П., Шурин С. П., Дзизинский А. А. Гепарин и гисто-гематические барьеры. В кн.: "Структура и функция гисто-гематических барьеров." М., Наука.-1971. – С. 158–162.
6. Dzizinsky A. A., Danilevich R. V. On the mechanism of violation of the function of blood capillary permeability in patients with atherosclerosis and hypertension. Ter. archive. 1970; 42(1):21–24. (in Russ.)

- Дзизинский А. А., Данилевич Р. В. К механизму нарушения функции проницаемости кровеносных капилляров у больных атеросклерозом и гипертонической болезнью. // Тер. архив. – 1970. – Т. 42. – Вып. 1. – С. 21–24
7. Dzizinsky A. A. Trophic function of capillary-connective tissue structures and prospects for its study in angiology. In the book: "Microcirculation and issues of vascular pathology. *Scientific works of the Novosibirsk Medical Institute*. 1969, Vol. 51, pp. 7–25. (in Russ.)
Дзизинский А. А. Трофическая функция капилляро-соединительнотканых структур и перспективы ее изучения в ангиологии. В кн.: "Микроциркуляция и вопросы сосудистой патологии. Научные труды Новосибирского мед института Т. 51. Новосибирск. – 1969. – С. 7–25.
 8. Dzizinsky A. A. [Clinical aspects of the problem of permeability of histo-hematic barriers]. [In the book: The structure and function of histo-hematic barriers]. Moscow, Science Publ., 1971, pp. 163–166. (in Russ.)
Дзизинский А. А. Клинические аспекты проблемы проницаемости гисто-гематических барьеров. В кн.: «Структура и функция гисто-гематических барьеров». М., Наука. – 1971. – С. 163–166.
 9. Mogilnitsky B. M. [Questions of the permeability of blood capillaries in pathology]. Moscow, Nauka Publ., 1949, Vol. 1, 256 P. (in Russ.)
Могильницкий Б. М. (ред) Вопросы проницаемости кровеносных капилляров в патологии. М., Наука, 1949. – Т. 1. – 256 С.
 10. Shakhlamov V. A. [Ultrastructure of the blood capillary wall in normal, experimental and some pathological conditions]. [Diss. med. Science]. 1969. (in Russ.)
Шахламов В. А. Ультраструктура стенки кровеносных капилляров в нормальных, экспериментальных и некоторых патологических условиях. Автореферат диссертации. – 1969.
 11. Shakhlamov V. A. [Modern ideas about the ultrastructure of the blood capillary wall. Moscow, Ultrastructure and permeability of the blood capillary wall]. Moscow, Nauka Publ., 1970, pp. 61–63. (in Russ.)
Шахламов В. А. Современные представления об ультраструктуре стенки кровеносных капилляров. В кн.: Ультраструктура и проницаемость стенки кровеносных капилляров. М., Наука. – 1970. – С. 61–63.
 12. Palade G. H. Blood circulation of the heart and other organs. *Circulation*. 1961;24(2):368–384.
 13. Palade G. H., Bruns R. R. Structural modulations of plasma-lemmal vesicles. *J. Cell. Biology*. 1968;37(3):633–649.
 14. Palade G. H. A study of fixation for electron microscopy. *J. Exp. Med*. 1952;95(3):265–297.
 15. Shakhlamov V. A. Capillaries. Moscow. Nauka. 1971. 297 P. (in Russ.)
Шахламов В. А. Капилляры. М. – Наука. – 1971. 297 С
 16. Karaganov Ya. L. [On the role of endothelial motor activity in the permeability of blood capillaries]. [In the book: Ultrastructure and permeability of the blood capillary wall]. Moscow, Nauka. 1970, pp. 61–63. (in Russ.)
Караганов Я. Л. О роли двигательной активности эндотелия в проницаемости кровеносных капилляров. В кн.: «Ультраструктура и проницаемость стенки кровеносных капилляров». М., Наука. – 1970. – С. 61–63.
 17. Mchedlishvili G. M. [Experimental studies of capillary blood circulation]. [Diss. med. Science]. Tbilisi. 1957. (in Russ.)
Мchedlishvili Г. М. Экспериментальные исследования капиллярного кровообращения. Автореферат диссертации. Тбилиси. – 1957.
 18. Kaznacheev V. P. [Trophic function of histo-hematic barriers in physiology and pathology]. Novosibirsk. 1968. pp. 6–10. (in Russ.)
Казначеев В. П. Функционально-структурная единица тканей и органов. В кн.: "Трофическая функция гисто-гематических барьеров в физиологии и патологии." Новосибирск. – 1968. – С. 6–10.
 19. Dzizinsky A. A., Kochergina T. K. Capillary permeability function in patients with hypertension. *Cardiology*. 1966;(8):61–67. (in Russ.)
Дзизинский А. А., Кочергина Т. К. Функция проницаемости капилляров у больных гипертонической болезнью. Кардиология. – 1966. – № 8. – С. 61–67.
 20. Lederberg J. Intestines history. *Science*. 2000;288(5464):287–293.
 21. Marianovich A. T. Intestinal barrier, microbiota, microbiome. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;126(2):64–69. (in Russ.)
Марьянович А. Т. Кишечный барьер, микробиота, микробиом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – 126(2) . – С. 64–69.
 22. Mosenthal A. C., Xu D, Deitch E. A. Elemental and intravenous total parenteral nutrition diet-induced gut barrier failure is intestinal site specific and can be prevented by feeding non-fermentable fiber. *Crit Care. Med*. 2002;30(2):396–402.
 23. Neish A. S. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):65–80. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.080.
 24. de Haan J. J., Thuijls G., Lubbers T., Hadfoune M., Reisinger K., Heineman E., Greve J. W., Buurman W. A. Protection against early intestinal compromise by lipid-rich enteral nutrition through cholecystokinin receptors. *Crit Care Med*. 2010 Jul;38(7):1592–7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181e2cd4d.
 25. Oleskin A. V., Shenderov B. A., Rogovsky V. S. [Sociality of microorganisms and relationships in the microbiota-host system. The role of neurotransmitters]. 2020. Moscow, MSU Publishing House. 286 P. (in Russ.)
Олескин А. В., Шендеров Б. А., Роговский В. С. Социальность микроорганизмов и взаимоотношения в системе микробиота-хозяин. Роль нейромедиаторов. 2020. – М. – Изд. МГУ. – 286 С.
 26. Ugolev A. M. [Trophology is a new interdisciplinary science]. *Vestnik AN SSSR*. 1980, no. 1, pp. 50–61. (in Russ.)
Уголев А. М. Трофология – новая междисциплинарная наука. Вестник АН СССР. 1980. – № 1. – С. 50–61.
 27. Deplancke B., Gaskins Y. R. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001;73(6):1131S–1141S.
 28. Rusch K., Peters U. Intestines – the control center of the immune system. *Biological medicine*. 2003 March: 4–8. (in Russ.)
Руш К., Петерс У. Кишечник – центр управления иммунной системы. Биологическая медицина 2003. – Март. – С. 4–8.
 29. Sanz Y., De Palma G. Gut microbiota and probiotics in modulation of epithelium and gut-associated lymphoid tissue function. *Int Rev Immunol*. 2009;28(6):397–413. doi: 10.3109/08830180903215613.
 30. Hansen J., Gulati A., Sartor R. B. The role of mucosal immunity and host genetics in defining intestinal

- commensal bacteria. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Nov;26(6):564–71. doi: 10.1097/MOG.0b013e32833f1195.
31. Kiseleva E. P. Acceptive immunity is the basis of symbiotic relationships. *Infections and immunity*. 2015;(2):1–22. (in Russ.)
Киселева Е. П. Акцептивный иммунитет—основа симбиотических взаимоотношений. Инфекции и иммунитет. –2015. -№ 2. – С. 1–22.
32. Klimovich V. B., Samoilovich M. P. Immunoglobulin A (IgA) and its receptors. *Medical Immunology*. 2006;8(4):483–500. (in Russ.)
Климович В. Б., Самойлович М. П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы. Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 4. – С. 483–500.
33. Sitkin S. I., Tkachenko E. I., Vachitov T Ya. Filometabolic core of intestinal microbiota. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;40(1):12–34. (in Russ.)
Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я. Фило-метаболическое ядро микробиоты кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;40(1):12–34.
34. Jerusalemsky N. D. [Physiology of the development of pure bacterial cultures]. [Diss. med. Science]. Moscow, 1952. (in Russ.)
Иерусалимский Н. Д. Физиология развития чистых бактериальных культур. Автореферат диссертации. 1952.
35. Nikolaev Yu. A., Plakunov V. K. Biofilm – «city of microbes» or an analogue of an extracellular organism. *Microbiology*. 2007;76(2):148–163. (in Russ.)
Николаев Ю. А., Плакунов В. К. Биопленка – “город микробов” или аналог внеклеточного организма. // Микробиология. -2007. -т.76. – № 2. -С. 148–163.
36. Hmel A. Quorum.Sensing regulation of gene expression: fundamental and applied aspects, role in bacterial communication. *Microbiology*. 2006;75(4):457–464. (in Russ.)
Хмель И. А. Quorum.Sensing регуляция экспрессии генов: фундаментальные и прикладные аспекты, роль в коммуникации бактерий. Микробиология. –2006. – Т. 75. – № 4. – С. 457–464.
37. Maura D., Bandyopadhyaya A., Rahme L. G. Animal Models for Pseudomonas aeruginosa Quorum Sensing Studies. *Methods Mol Biol*. 2018;1673:227–241. doi: 10.1007/978-1-4939-7309-5_18.
38. Oleskin A. V., El-Registan G. I., Shenderov B. A. Inter-microbial chemical interactions and the microbiota-host dialogue: the role of non-transmitters. *Microbiology*. 2016;85(1):41–51. (in Russ.)
Олескин А. В., Эль-Регистан Г. И., Шендеров Б. А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота-хозяин: роль неромедиаторов. Микробиология. –2016. – Т. 85. – № 1. – С. 41–51.
39. Sumina E. L. Behavior of filamentous cyanobacteria in laboratory culture. *Microbiology*. 2006;30(4):532–537. (in Russ.)
Сумина Е. Л. Поведение нитчатых цианобактерий в лабораторной культуре. Микробиология. –2006. – Т. 30. – № 4. – С. 532–537.
40. Oleskin A. V. Interaction of the symbiotic microbiota of the gastrointestinal tract with the nervous system of the host organism. *Physical and rehabilitation medicine. medical rehabilitation*. 2019;2(2):90–100. (in Russ.)
Олескин А. В. Взаимодействие симбиотической микробиоты желудочно-кишечного тракта с нервной системой организма хозяина. Физическая и реабилитационная медицина. и медицинская реабилитация. –2019. -Т.2.-№ 2. – С. 90–100.
41. Oleskin A. V. Network structures, the social organization of microorganisms and the relationship between the microbiota and the host. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2016;(2): 29–36. (in Russ.)
Олескин А. В. Сетевые структуры, социальная организация микроорганизмов и взаимоотношения микробиота –хозяин. Вестник восстановительной медицины. –2016. -№ 2. – С. 29–36.
42. Yuval Noah Harari. Homo Deus. A Brief History of Tomorrow. Moscow. Sindbad Publ., 2020. 512 P. (in Russ.)
Юваль Ной Харари. Sapiens. Краткая история человечества. (пер. с англ.) М.: Синдбад; 2020. –512С.
43. Yuval Noah Harari. 21 Lessons for the 21st century. Moscow. Sindbad; 2020. 416P. (in Russ.)
Юваль Ной Харари. 21 урок для XXI века.. М.: Синдбад; 2020. –416 С.
44. Shenderov B. A. Functional nutrition and its role of the prevrntion of metabolic diseases. Moscow. Delhiprint Publ. 2008. 319P. (in Russ.)
Шендеров Б. А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболических заболеваний. – М., Делипринт. – 2008. – 319 С.
45. Shenderov B. A., Sinitca A. V., Zacharhenko M. M. Techniques and technologies for the recovery of eating disorder and imbalans of power the modern man. *Donosologic ahd healthy lifestyle*. 2018;1(22):76–87. (in Russ.)
Шендеров Б. А., Синица А. В., Захарченко М. М. Приемы и технологии восстановления нарушений пищевого поведения и дисбаланса питания у современного человека. Донозоология и здоровый образ жизни. –2018. – № 1(22). – С. 76–87.
46. Shenderov B. A., Tkachenko EI., Lazebnik L. B., Sinitca A. V., Zacharhenko M. M. Metabiotics –novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018;151(3):85–92. (in Russ.)
Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Синица А. В., Захарченко М. М. Метабиотики –новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микроэкологическими нарушениями в организме человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2018 (151) № 3. – С. 85–92.