

УДК 616.33/.34-008-02+579.222.3+579.258+579.61+616.12-008+613.2.038+613.94+612.017+615.37+616.002

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 2. ИНТЕГРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА О МИКРОБИОТЕ, ЗДОРОВЬЕ И ДОЛГОЛЕТИИ

© Константин Александрович Шемеровский

Институт Экспериментальной Медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Контактная информация: Константин Александрович Шемеровский — д.м.н., ведущий научный сотрудник. E-mail.: constshem@yandex.ru

INFORMATION LETTER № 2. INTEGRATIVE MEDICINE ABOUT MICROBIOT, HEALTH AND LONGEVITY

© Konstantin A. Shemerovsky

Institute of Experimental Medicine. 197376, St. Petersburg, ul. Academician Pavlov, 12

Contact information: Konstantin A. Shemerovsky — MD, Leading Researcher. E-mail.: constshem@yandex.ru

9 ноября 2019 года в Москве в отеле «Бородино» состоялась очередная (третья) конференция «Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека» («НСОИМ») под названием «Интегративная медицина. Роль рациона, нутрицевтических продуктов и пробиотиков в поддержании состава микробиоты, здоровья и долголетия».

Во вступительном слове академик РАН Владимир Трофимович Ивашкин рассказал об основных целях и задачах научного сообщества по изучению микробиома человека. Исследованию микробиоты человека в настоящее время придается огромное значение, поскольку микробиота рассматривается как один из ключевых регуляторов не только активности пищеварительного аппарата, но чрезвычайно активного фактора деятельности мозга человека.

Лекцию мастер-класса прочёл приглашенный из Испании профессор, врач-гастроэнтеролог клинической больницы Университета Валь д'Эброн (Барселона) Франциско Гарнер (Garner Francisco). Эта лекция называлась «Симбиоз желудочно-кишечного тракта человека: генотип, рацион и микробиота». Профессор убедительно доказал (сравнив обычный и безмикробный кишечник), что микробиота желудочно-кишечного тракта является одним из ключевых факторов роста и развития организма. Были представлены, опубликованные в журнале Lancet еще в 2003 году, первичные функции микробиоты: метаболическая, защитная и трофическая. Метаболическая функция проявляется ферментацией неперевариваемых пищевых компонентов пищи и слизи, утилизацией энергии из короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), выработкой витаминов и обменом ионов. Барьерный эффект микробиоты состоит в защите от патогенов. Трофические функции микробиоты состоят в контроле пролиферации и дифференциации эпителиальных клеток, в развитии и гомеостазе иммунной системы. Было показано, что кисло-

род является одним из факторов кишечного дисбиоза. Если в здоровой толстой кишке под влиянием бутирата кислород из крови поступает в колоноцит и обменивается с ионами натрия, то при антибиотикотерапии кислород и окись углерода поступают из колоноцитов в просвет кишки. Функциональный дисбиоз проявляется снижением целостности слизистой кишечника, снижением уровня микробного многообразия, запуском элементов воспаления (вызванного липополисахаридами (ЛПС), патогенами, протеобактериями). Исследование питания, приводящего к увеличению массы тела, позволило выделить основные продукты диеты, способствующие ожирению: картофельные чипсы, картофель и картофель-фри, мясные полуфабрикаты, красное мясо, сладости и десерты, очищенные зерна, сливочное масло, напитки с добавлением сахара и 100%-ные фруктовые соки. Продуктами, которые оказались весьма полезными для питания кишечной микробиоты, оказались следующие: овощи, фрукты, орехи, цельные зёрна, йогурт. Профессор сделал следующие выводы. Микробиота кишечника — это отдельный орган в желудочно-кишечном тракте, который обеспечивает «метагеном»: гены и функции, дополняющие генетические ресурсы хозяина. «Здоровый» метагеном в кишечнике человека содержит более полумиллиона генов, которые участвуют в многочисленных физиологических процессах (питание, развитие, иммунитет). Кишечник человека представляет собой лимфоидный орган со структурами, специализирующимися на индукции и регуляции деятельности иммунной системы. Кишечная микробиота играет ключевую роль в развитии и регуляции иммунной системы. Хронические неинфекционные заболевания современного общества связаны с дисбиозом: потерей генетического и функционального разнообразия кишечной микробиоты. Неперевариваемые компоненты фруктов и овощей необходимы для развития и поддержания здоровой кишечной микробио-

ты. Питание природными продуктами и пробиотики являются естественным и наиболее эффективным способом улучшения микробного кишечного разнообразия и предотвращения дисбиоза.

В конце лекции профессор Франциск Гарнер пригласил всех присутствующих принять участие в 8-м Конгрессе Международного Консорциума Микробиома Человека (International Human Microbiome Consortium — IHMC), который запланирован на 28–30 июня 2020 года в Барселоне.

После лекции мастер-класса состоялось 4 симпозиума. Первый симпозиум был посвящен трём основным аспектам интегративной медицины: «Микробиота, рацион и здоровье».

Первый доклад этого симпозиума представил Анатолий Игоревич Ульянин на тему: «Основные компоненты питания, их влияние на состав микробиоты и особенности метаболизма организма человека». Была представлена динамика изменения состава кишечной микробиоты на протяжении жизни человека. Выделено два основных вида разнообразия кишечной микробиоты: 1 — α -разнообразие, ассоциировано преимущественно с иннантным (врожденным) иммунитетом и 2 — β -разнообразие между кишечными сообществами, связанное преимущественно в подростковом возрасте с адаптивным (приобретенным) иммунитетом. Для внутриутробного периода и первых дней жизни человека характерно преобладание факультативных анаэробов и *Proteobacteria*. Для периода младенчества — свойственно преобладание *Bacteroides* + *Bifidobacteria*. В подростковом периоде доминируют *Firmicutes* + *Bacteroides*. Для взрослого человека характерно преобладание *Bacteroides* + *Firmicutes*. В пожилом возрасте отмечено преобладание облигатных и факультативных анаэробов.

Описано три основных типа изменения состава кишечной микробиоты при изменении рациона питания.

В условиях преобладания в пище углеводов наблюдали повышение уровня штаммов, обладающих сахаролитической активностью: *Clostridium* (XVIII кластера), *Lachnospiraceae*, *Prevotella*, *Lactobacilli*.

Преобладание в пище жиров приводит к повышению уровня штаммов, устойчивых к первичным желчным кислотам: *Bacteroides*.

Преобладание в пище белков приводит к повышению в кишечной микробиоте уровня штаммов, обладающих протеолитической активностью: *Clostridium*, *Roseburia*, *Eubacteria*, *Bacteroides*.

Наглядно было представлено влияние обработанной пищи (с высокой усвояемостью) на микробиом по сравнению с натуральной пищей (с низкой усвояемостью). При одинаковом соотношении белков, жиров и углеводов обработанная пища (ореховая паста, рыбные полуфабрикаты, макароны, приправы в виде соусов) способствовала повышению индекса массы тела (ИМТ), уровня гликемии и способствовала новообразованиям. При таком же соотношении основных компонентов пищи (орехи, рыба, пшено, натуральные специи) натуральные продукты способствовали здоровому благополучию. Обработанная пища приводила к низкому уровню микробного

разнообразия, а натуральная пища, наоборот, способствовала высокому микробному разнообразию.

Профессор Елена Александровна Полуэктова представила доклад в вопросной форме: «Есть ли связь заболеваний внутренних органов с особенностями микробного состава кишечника?». Было показано, что более 50% кишечной микробиоты составляют микроорганизмы *Firmicutes*, которые обеспечивают секрецию антимикробных пептидов (АМП) и связаны с регуляцией иммунного ответа. Почти четверть состава микробиоты приходится на *Bacteroidetes*, которые обеспечивают прямое подавление роста патогенов. Несколько меньше представлены протеобактерии и актинобактерии. Микроорганизмы *Proteobacteria* связаны с конкурентным потреблением питательных веществ и уменьшением адгезии патогенов. Микробы *Actinobacteria* ассоциированы с продукцией короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и связаны с уплотнением слоя слизи на поверхности слизистой оболочки кишечника.

В патогенезе функциональных заболеваний кишечника отмечены дисбиотические изменения микробиоты, повышение проницаемости слизистой оболочки кишки, развитие субклинического воспаления и формирование центральной и периферической сенситизации. Внутрипросветными участниками таких изменений являются жирные и желчные кислоты, нутриенты, аллергены и бактерии. Было дано чёткое определение «Синдрома избыточного бактериального роста» (СИБР): это увеличение количества колониеобразующих единиц (КОЕ) в аспирате тощей кишки более 10 с заменой грамм позитивных аэробных штаммов на штаммы факультативных анаэробных бактерий.

Определены факторы, которые препятствуют развитию СИБР. Подчеркнуто, что одним из основных таких факторов является, прежде всего «Адекватная пропульсивная моторика ЖКТ. Предупреждают развитие СИБР также сохранение кислотопродуцирующей способности желудка, адекватное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку, достаточная экспрессия IgA и антимикробных пептидов.

Установлено (с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой), что у 42% пациентов с ХСН (хронической сердечной недостаточностью) выявляется патология кишечника в виде СИБР, который является существенным фактором риска ХСН.

Профессор Стародубова Антонина Владимировна — главный внештатный специалист-диетолог Департамента здравоохранения Москвы — выступила с докладом на тему: «Эволюция диетических рекомендаций в клинической практике». Одним из основоположников современной нутрициологии оказался Николай Иванович Лунин, который на рубеже XIX–XX веков, в эру открытия витаминов писал о веществах, незаменимых для питания. Была продемонстрирована закономерная зависимость уровня сердечно-сосудистой смертности от уровня потребления насыщенных жиров в 7 странах в 1995 году. Минимальная кардиоваскулярная смертность была отмечена в Японии и в Италии, средний её уровень был

отмечен в Греции, Югославии и США, а максимальная смертность была констатирована в Голландии и Финляндии. Были представлены различия Средиземноморской диеты (базирующейся на оливковом масле) от так называемой «Скандинавской» диеты (основанной на рапсовом масле), для которой характерно изобилие мононенасыщенных жирных кислот при более низком содержании антиоксидантов. В перспективе переход к персонализированной диетотерапии предполагает расширение исследований по нутригеномике, метаболомике, фенотипированию, учёту особенностей микробиоты, а также обязательной коррекции пищевых привычек и пищевого поведения при оптимальной физической активности.

Второй симпозиум был посвящен теме «Микробиота, рацион и заболевания внутренних органов».

Доклад Владимира Трофимовича Ивашкина и Константина Владимировича Ивашкина «Рацион и состав микробиоты как основа активного долголетия. От средиземноморской диеты к медицине, основанной на доказательствах» был сделан Константином Владимировичем. Были представлены данные, опубликованные в журнале «Nature» (2019). В 2018 году завершена программа Genomic Standards Consortium по мета-геномному анализу 3810 образцов кишечной микробиоты у детей и взрослых городского и сельского населения 18 стран. Открыто более 2000 ранее неизвестных видов микробиоты, теперь всего известно 4558 видов. Выявлено 2283 микроорганизма, которые связаны с развитием сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, сердечно-сосудистых болезней, ожирения, цирроза печени, болезни Паркинсона, колоректального рака и других заболеваний. Показано, что растительные белки повышают уровень бифидобактерий и лактобацилл, но понижают уровень бактероидов и клостридий перфрингенс, что способствует укреплению кишечного барьера и уменьшению воспаления. Животные протеины, наоборот, приводят к увеличению бактероидов, бифилии и руминококков, но снижают уровень бифидобактерий, что способствует появлению кардиоваскулярных болезней и воспалительных заболеваний кишечника.

По данным журнала Gut (2019) низкое разнообразие кишечной микробиоты — является маркером высокого риска ожирения, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Хирургическое лечение ожирения не приводит к восстановлению должного микробного разнообразия и сохраняет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому стратегии снижения риска ССЗ должны включать коррекцию состава кишечной микробиоты.

Были представлены микробные маркеры, факторы вирулентности и механизмы влияния микробиоты в генезе онкологических заболеваний. В частности, показано, маркерами колоректального рака оказались *Peptostreptococcus anaerobius*, *Fusobacterium nucleatum* и энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis*. Фактором вирулентности последнего является фрагилизин, повышающий уровень провоспалительного IL-1, разобщающий межклеточные контакты и активирующий Т-хелперы 17 порядка.

В докладе врача-кардиолога Тимофеевой А.А. «Особенности рациона и микробного состава ЖКТ, увеличивающие риск развития ишемической болезни сердца» было показано, что пациенты с СИБР имели более высокую частоту ИБС. При поражении одной коронарной артерии СИБР имел место у 67% случаев, при поражении двух коронарных артерий — в 86% случаев, а при поражении трёх коронарных артерий этот синдром выявляли в 82% случаев.

Были представлены сравнительные данные по уровню ТМАО (триметиламинооксид) у вегетарианцев и мясоедов. Оказалось, что синтез ТМАО после потребления мясного стейка и L-карнитина был незначительным у веганов, но резко повышенным у людей, регулярно потребляющих красное мясо.

Выявлены семейства типы бактерий кишечника, ответственных за продукцию ТМАО. Это три основных семейства: *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae*, а также 4 основных типа бактерий: *Verrucomicrobiaceae*, *Streptococcaceae*, *Peptostreptococcaceae* и *Veillonellaceae*.

Здоровое питание (Healthy eating) предполагает употребление продуктов, способствующих богатому разнообразию кишечной микробиоты. Был представлен один из вариантов здорового питания, в котором выделено семь основных моментов: 1 — фрукты (1,5–2,5 кружки); 2 — овощи (2,5–3–5 кружки); 3 — цельнозерновые (140–280 г, причем 30 г соответствует 1 булочке с отрубями или ломтику цельнозернового хлеба); 4 — белок (140–198 г, 30 г соответствует 1 яйцу); 5 — молочные продукты (3 кружки, 1 кружка обезжиренного молока = 1 кружке йогурта); 6 — растительное масло (5–8 чайных ложек, авокадо, орехи, оливки); 7 — твердый жир и сахар (свести к минимуму: печенье, чипсы и пр.).

«Роль рациона, бактерий, вирусов и грибов в развитии воспалительных заболеваний кишечника» была представлена в докладе Олега Самуиловича Шифрина и Ольги Сергеевны Ляшенко. Был представлен новый взгляд на здоровое питание. Известная с 1970 года Пирамида питания преобразована в 2010 году в сферу питания. Установлено, что у пациентов с ВЗК увеличено количество бактерий типа *Enterobacteriaceae*, однако снижено количество бактерий типа *Firmicutes* и рода *Bacteroides*. При болезни Крона нарушение состава микробиоты кишечника выражено в большей степени, чем при язвенном колите: 1 — уменьшено микробное разнообразие; 2 — существенно изменен состав микробиоты (повышен уровень *Enterobacteriales* — *Escherichia coli* и понижен уровень *Clostridiales*, *Fecalibacterium Prausnitzii*); 3 — более неустойчивое микробное сообщество.

Наибольшая заболеваемость ВЗК отмечена в Европе (2 млн человек) и в США (1,6 млн). Установлено влияние диетических факторов на микробиоту кишечника. Жиры и сахар — уменьшают разнообразие МБ, но повышают уровень *Proteobacteria* (*Escherichia*). Животный жир — Повышает уровень *Proteobacteria*, но понижает уровень *Firmicutes*. Молочный жир — повышает уровень сульфат-редуцирующего штамма *Bilophila Wadsworthia*, но способствует уменьшению

разнообразия МБ. Животный жир и белок — увеличивает число штаммов, устойчивых к первичным желчным кислотам (*Bacteroides*) и сульфат-редуцирующих штаммов *Bilophila*, *Enterobacteriaceae*, но понижает уровень *Roseburia*. Клетчатка — повышает уровень микробного разнообразия и уровень КЦЖК, но понижает уровень *Shigella* & *Escherichia*.

Способствовать дисбиозу кишечника могут изменения вирусов кишечника (вириом). Показано, что 90% кишечного вириома — это бактериофаги, которых в кишечнике почти в 10 раз больше, чем бактерий. Бактериофаги влияют на разнообразие бактерий и на иммунный ответ.

Были представлены основные компоненты вирома пациентов с ВЗК. При ЯК (Язвенном Колите) — значительно повышен уровень *Herpesviridae*, но понижен уровень *Polydnaviridae* & *Tymoviridae*. При БК (Болезни Крона) — повышен уровень *Herpesviridae* & *Baculoviridae*, но понижен уровень *Virgaveridae* в сравнении с контролем (*Gut Microbes*, 2019).

В докладе были продемонстрированы виды кишечных грибов, ассоциированных с ВЗК. Показано, что уровень *Candida albicans* повышен у пациентов с БК и их родственников. Повышенный уровень *Malassezia restricta* усиливает воспаление в слизистой оболочке кишечника у пациентов с БК, имеющих полиморфизм CARD9S12N. Уровень *Candida tropicalis* повышен в стуле пациентов с БК. В воспаленной слизистой оболочке кишечника при ВЗК повышен уровень *Dioszegia genus*. В невоспаленной слизистой оболочке кишки понижен уровень *Leptosphaeria genus* & *Trichosporon genus*, однако повышен уровень *Filobasidium uniguttulatum* & *Xylariales genus*.

Таким образом, ключевым фактором риска возникновения ВЗК является его величество дисбиоз — нарушение качественного и количественного состава микробиома кишечника. «Западный» тип рациона питания является одним из индукторов дисбиоза, который приводит к увеличению проницаемости кишечного барьера, а также к нарушению регуляции врожденного (иннантного) и приобретенного (адаптивного) иммунного статуса.

Проблема колоректального рака (КРР), как одна из наиболее актуальных проблем современной онкологии в России, была представлена в докладе ассистента кафедры хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета Юлии Сергеевны Медковой, показавшей, что КРР занимает третье место среди онкологической заболеваемости и первое (!) место среди онкологической смертности в США. Тревогу вызывает тот факт, что в группе пациентов молодого возраста (20–29 лет) отмечен рост заболеваемости на 2,5%, причём в этой группе скрининг КРР не проводится! Требуются новые малоинвазивные скрининговые методы для молодых пациентов.

Показано, что тест на скрытую кровь в кале способствует выявлению колоректальной карциномы почти у 50% обследованных лиц, метагеномный тест повышает результаты скрининга КРР до 60%, а совокупность этих подходов дает позитивный результат скрининга почти у 70% обследованных лиц. Ложно-позитивные данные скрининга при всех трех его подходах примерно одинаковы и не превышают 10%.

Исследование основных факторов риска КРР показало, что более 50% этих факторов являются реально модифицируемыми. К числу этих факторов относят следующие: 1 — курение; 2 — злоупотребление алкоголем; 3 — избыточный вес и ожирение; 4 — Низкий уровень физической активности; 5 — избыточное потребление красного мяса и мясопродуктов; 6 — недостаточное потребление клетчатки (овощей и фруктов).

Данные исследователей микробиоты и колоректального рака (опубликованные в журнале *Genes Dis.* 2016) показали, что дисбиоз является одним из основных индукторов КРР, поскольку бактериальные токсины приводят к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника, токсические метаболиты вызывают хроническое воспаление стенки кишки, а микробная транслокация способствует нарушению иммунитета и генерирует гиперпролиферацию в стенке кишечника. Существенную роль в генезе КРР играет *Fusobacterium nucleatum* (палочки Плаута), поскольку приводит к снижению противоопухолевого иммунитета, ассоциирована с BRAF-мутациями и микросателлитной нестабильностью, а у пациентов с зубчатыми аденомами повышает риск развития КРР.

Показано *Bacteroides Fragilis* — является единственным микроорганизмом, рост которого выявлен у ВСЭХ пациентов, страдающих КРР, вне зависимости от национальности. У пациентов с КРР отмечена внутриклеточная инвазия *E. Coli* в слизистую оболочку толстой кишки.

Кроме того, обнаружены другие бактерии кишечника, ассоциированные с КРР: *Streptococcus bevis*, *Streptococcus gallotitum*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella* не брюшнотифозная.

Выявлена также связь вирусов *Inovirus* и *Tunalikeyvirus* с наличием КРР.

У тучных людей преобладает диета, избыточная жирами и углеводами. В кишечнике лиц с ожирением доминируют *Firmicutes*, *Staphylococcus aureus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus reuteri*.

Американским институтом исследований рака установлено, что ожирение может способствовать росту заболеваемости КРР в молодом возрасте. Показано, что прирост Индекса Массы Тела (ИМТ) на каждые 5 кг/м² ассоциирован с увеличением риска КРР на 5%. Установлено, что ожирение связано со значительным снижением разнообразия микробиоты кишечника.

Установлено, регулярные физические нагрузки, высокая тренированность, изменяя микробиоту кишечника, приводит к снижению риска развития колоректального рака на 19%. А возврат к сидячему образу жизни в течение 6 недель «возвращал» состав кишечного микробиома на привычный уровень.

Доказано, что увеличение потребления цельного зерна по 90 г в день снижает риск развития КРР на 17%. При ферментации клетчатки бактериями кишечника вырабатываются КЦЖК (короткоцепочечные жирные кислоты), которые регулируют иммунную систему и уровень метаболизма, а также снижают риск возникновения КРР.

В ходе крупного проспективного исследования получены данные о снижении онкогенного потенциала *Fusobacterium nucleatum* у пациентов, потребляющих оптимальное количество клетчатки.

Прием 100 г красного мяса ежедневно повышал риск развития КРР на 12%. Даже незначительное потребление алкоголя повышает риск развития КРР, а также рака желудка и пищевода.

ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ

Очередная конференция Научного Сообщества по Изучению Микробиома Человека (НСОИМ) под названием «Патофизиология, клиника и последствия нарушения микробиоты» состоится 23–24 мая 2020 года в Москве в отеле «Бородино».

13 ноября 2019