В продолжение развития дискуссии о концепции проф. Б.А. Шендерова, Кавалера Почетного знака РДА «Вместе мы сильнее!», члена Экспертного Совета РДА приводим еще одну публикацию, приближающую нас к пониманию механизмов первоначального развития диабета для окончательной и бесповоротной победы над ним. По мнению нашего коллеги Анны Александровны Сениной в настоящее время исследователи по всему миру обратили свое внимание к проблемам влияния микрофлоры человека на различные органы и системы организма. Это связано с тем, что в последнее время наблюдается очень быстрый рост аллергических заболеваний, астмы, аллергических ринитов, что не может быть связано с изменениями в генофонде человека, а, скорее, имеет своей причиной факторы окружающей среды.

Согласно последним данным, кишечная микрофлора оказывает влияние на физиологические, иммунологические и метаболические процессы в организме человека. Отклонения в состоянии микрофлоры кишечника приводят к увеличению предрасположенности человека к широкому спектру заболеваний, обусловленных хроническим воспалением, таким как: аллергические заболевания, астма, воспалительные заболевания кишечника, ожирение и ассоциированным неинфекционным заболеваниям. Разнообразные мультисистемные влияния микрофлоры кишечника на общее состояние организма возбудили интерес к разработке стратегий по изменению и налаживанию состояния микрофлоры кишечника для снижения риска многих неинфекционных воспалительных заболеваний. Это использование пробиотиков, пребиотиков, клетчатки.

Хроническое воспаление, обусловленное различными внешними и внутренними факторами имеет ранние и поздние последствия для состояния здоровья человека.

· К ранним последствиям относятся: астма, аллергические и аутоимунные заболевания.

· К поздним последствиям относятся: метаболичесий синдром, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания.

Считается, что колонизация человеческого организма бактериями начинается с момента рождения. Но по данным последних исследований выявлено присутствие бактериальной

ДНК в меконии и фетоплацентарном блоке, что ставит под сомнение теорию абсолютной стерильности матки.

Данные результаты позволяют предположить, что импринтинг кишечной микрофлоры может начинаться уже на этапе развития плода в организме женщины и в дальнейшем только корректируется под воздействием окружающей среды. В формировании начальной колонизации важную роль играет путь рождения (через родовые пути женщины или кесаревым сечением), способ кормления (грудное молоко или молочные смеси), использование антибиотиков и иммунизация матери во время беременности.

Дети, рожденные вагинально первоначально колонизируются материнским микробиомом родовых путей, в то время как дети, рожденные при помощи кесарева сечения, колонизируются бактериями кожи и других окружающих предметов.

Женское молоко содержит бактерии, иммунные и питательные факторы, которые влияют на формирование микрофлоры кишечника ребенка. Они включают материнский IgA, антимикробные пептиды и белки, олигосахариды, являющиеся субстратом для роста микрофлоры кишечника.

Но важно не только то, как и откуда ребенок получает микробиом, важны еще и временные факторы. Только на *раннем* этапе развития изменения могут способствовать дальнейшему улучшению состояния здоровья человека. Как только сформированы паттерны реагирования и иммунного ответа, изменить их уже не представляется возможным.

Так в обзоре Ренза, Соммера, Бакленда, Гарна и Веста с коллегами, животные модели, свободные от микроорганизмов, демонстрировали нарушение нормального взросления, в особенности нарушения в иммунорегуляторной системе организма, что приводило к развитию аллергических и аутоимунных заболеваний.

По данным других экспериментов на животных моделях выявлено наличие раннего окна развития, в пределах которого колонизация микроорганизмами может стимулировать соответствующее созревание ответа TH2 и регуляции секреции IgE, по завершению которого какие-то изменения уже невозможны. Пока не совсем понятно, подтвердится

ли наличие подобного терапевтического окна у человека, но тенденция, в общем, ясна.

Аллергические заболевания развиваются в связи с неправильными иммунными ответами на безобидные в другой ситуации антигенные триггеры или аллергены, что приводит к развитию хронического воспаления.

Существует несколько теорий почему в настоящее время так распространены аллергические и неинфекционные воспалительные заболевания:

· **Гигиеническая гипотеза.** Согласно этой гипотезе, недостаточный контакт с микроорганизмами на ранних этапах развития ребенка приводит к развитию неправильного иммунного ответа. Организм просто не знает, как правильно реагировать на разные факторы внешней среды и избыточно реагирует на то, что при нормальном развитии не вызывает патологической реакции.

Эта теория подтверждается эпидемиологическими исследованиями людей, согласно которым, индивиды, которые подвергались воздействию более разнообразных бактерий во время рождения (естественные роды, а не кесарево сечение) реже страдали астмой или атопическими заболеваниями. Согласно некоторым исследованиям, кормление грудью также оказывает протективный эффект. Дети, выросшие на фермах и подвергавшиеся воздействию большего количества микроорганизмов и паразитов, более защищены от аллергических заболеваний.

Эта теория поддерживается культуро-независимыми, основанными на анализе ДНК исследованиями, демонстрирующими связь между снижением разнообразия кишечной микрофлоры и ранним развитием неинфекционных воспалительных заболеваний, включая атопию, экзему и астму.

Интересно еще и то, что у матерей, взаимодействовавших, с сельскими животными в пуповинной крови выявлено повышение уровня ИФ-γ и ФНО-α и более низкие уровни IgE, а их потомство реже страдало аллергическими заболеваниями.

· **Гипотеза «старых друзей»** предполагает совместную эволюцию человеческого организма с его микробиомом, что предполагает тесные регуляторные взаимодействия и нарушения в составе микрофлоры приводит к нарушениям в иммунной системе. Постепенно эта гипотеза перетекла в **гипотезу исчезающей микрофлоры.**

· **Гипотеза исчезающей микрофлоры** предполагает, что человеческий организм тесно повязан со специфическими бактериальными штаммами и что потеря данных штаммов по причине недостаточной экспозиции к бактериям или использования антибиотиков приводит к тому, что иммунная система становится чрезмерно реактивной к антигенам окружающей среды.

Крупная база исследований Helicobacter pylori является отличным примером этой гипотезы. Хотя H. pylori является причиной развития пептических язв, ее эрадикация приводит к росту заболеваемости астмы и аллергии.

Чем лечить изменения микрофлоры кишечника и стоит ли это делать?

Пробиотики

Попытки назначения пробиотиков для изменения состава микрофлоры кишечника с целью лечения аллергии дали смешанные результаты у людей.

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые улучшают состояние здоровья организма-хозяина. Они могут даваться как одиночные или комплексные смеси микроорганизмов и иногда даются в комбинации с пребиотиками (питательными субстанциями, стимулирующими рост пробиотических микроорганизмов). По данным одних исследований, они могут снижать симптомы аллергии, по данным других — не показывают никакого эффекта. Это может быть связано с различием в бактериальных штаммах и комбинации штаммов, используемых в качестве пробиотиков, а также со взаимодействием бактериальных штаммов с собственной микрофлорой кишечника рецепиента.

Не совсем ясно, воздействуют ли пробиотики непосредственно на организм человека, улучшая, таким образом, его здоровье, или они оказывают свой эффект через изменение колонизации организма-хозяина. Очевидно, что требуются более тщательные и аккуратные контролируемые исследования до того, как давать терапевтические рекомендации. Ведь очевидно, что подход универсальности метода для всех в данной ситуации не работает.

В большинстве исследований по лечению и предотвращению аллергических заболеваний использовались пробиотики с единственным или несколькими штаммами лактобактерий и бифидобактерий. При этом терапевтический эффект одного штамма бактерий не может быть экстраполлирован на другой штамм. Считается, что механизм их воздействия определяется воздействием на Толл-подобные рецепторы, что вызывает дифференцировку TH1 через улучшение продукции IL-10, ФНО-β и IgA; ингибирование антиген-индуцированной Т-клеточной активации; подавление ФНО.

Критическим является время назначения пробиотиков для развития иммунной толерантности. Наибольший эффект показало комбинирование пре- и постнатальных пробиотиков для предотвращения аллергии (а именно экземы). В особенности рекомендуют назначение их во втором триместре беременности, когда у плода уже развились и циркулируют Т клетки. Более сильные эффекты может оказывать использование нетрадиционных пробиотиков, таких как бактерии, продуцирующие бутират и пропионат, иммуномодулирующие штаммы Бактероидов или Клостридий.

Пребиотики

Пребиотики— это компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, но ферментируются микрофлорой толстого кижечника человека и стимулируют её рост и жизнедеятельность.

Обсервационные исследования выявили связь между диетой с высоким содержанием жира и низким содержанием пищевых волокон, характерной для западного развитого общества и преобладанием различного рода неинфекционных воспалительных и аллергических заболеваний в данной популяции.

В экспирементальных моделях подобная диета приводила к драмматическим изменениям в составе кишечной микрофлоры, таким как снижение содержания типа Bacteroides.

Также существует несколько клинических исследований, оценивавших влияние пребиотиков на метаболические исходы. У людей с избыточной массой тела использование галактоолигосахаридов приводило к «желательным» изменениям в составе кишечной микрофлоры, повышению секретируемых уровней IgA и снижению воспалительных показателей метаболического синдрома. Отметим, что комбинация здорового питания (большое количество пищевых волоконнизкое содержание жира в диете) и пробиотиков во время беременности снижало риск развития гестационного диабета в сравнении с использованием только интервенций, касающихся здорового образа жизни или отсутствием вообще каких-либо интервенций в образ жизни. Тем не менее, влияние диетических изменений на структуру кишечной микрофлоры и ответ организма хозяина крайне индивидуально и труднопредсказуемо.

Резюме

Экспериментальные модели продемонстрировали, что кишечная микрофлора оказывает влияние на физиологическое, метаболическое состояние организма, и жизненно необходима для нормального развития и регуляции иммунной системы. Обсервационные исследования показали, что уменьшение разнообразия кишечного микробиома ассоциировано с развитием различных неинфекционных воспалительных заболеваниий, таких как экзема, аллергический ринит, астма, аутоимунные заболевания и ожирение. Метаанализы клинических исследований использования пробиотиков для предотвращения развития аллергических заболеваний показали, что они способствовали только снижению частоты развития экземы и аллергического ринита и то только в популяциях с высоким риском данных заболеваний. Не было выявлено положительного воздействия пробиотиков на предотвращение развития астмы и пищевой аллергии.

Всемирная Организация Аллергии и Специальный Комитет по Пищевой Аллергии и Питанию провели обзор доказательств в отношении использования пробиотиков для предотвращения и лечения аллергии. Комитеты пришли к выводу, что нельзя сказать, что пробиотики играют роль в предотвращении или лечении аллергии. Противоположные, положительные результаты по эффективности использования пробиотиков для предотвращения и лечения аллергии могут быть связаны с большей гетерогенностью штаммов, длительностью терапии и использованными дозами.

Литература по использованию пробиотиков состоит преимущественно из обзоров и только некоторые из них являются систематическими, метаанализы же встречаются еще реже. Это не позволяет в настоящий момент рекомендовать пробиотики для широкого использования и назначения ввиду отсутствия достоверной доказательной базы.

Мы ожидаем комментарии автора концепции проф. Б.А. Шендерова, Кавалера Почетного знака РДА «Вместе мы сильнее!», члена Экспертного Совета РДА.