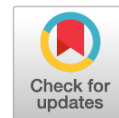


УДК 616.34-008:616-092

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58117>

БОЛЕЗНИ КАК СЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЙ СИМБИОТИЧЕСКИХ ВЗАИМОТНОШЕНИЙ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА С МИКРОБИОТОЙ И ПАТОГЕНАМИ

© Е.И. Ткаченко¹, В.Б. Гриневич¹, И.В. Губонина¹, Ю.А. Кравчук¹, В.Я. Апчел^{1,2}, Е.С. Иванюк¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Последние достижения многих наук привели к пониманию необходимости формирования новых представлений о сущности взаимоотношений человека с окружающим и внутренним миром, его здоровья, принципах формирования заболеваний и их профилактики. Наметился переход от коллекции достижений различных наук к холистической парадигме, объединяющей человека как организм и как личность, его внутренний и окружающий мир. Стало очевидным, что это невозможно сделать в рамках прежних общих теорий медицины. С этой целью авторы предлагают новую теорию медицины — «теорию ноосферно-антропогенной гармонии». С позиций данной теории рассматриваются механизмы взаимоотношений микробиоты и патогенов с протективным и акцептивным иммунитетом здорового и больного человека, а также механизмы регулирования микробиоты. Формируемая парадигма дисбиоза как причины многих заболеваний и установленные ведущие гомеостатические механизмы, обеспечивающие симбиотические взаимоотношения микробиоты, иммунитета и его роли в механизмах естественной толерантности, формирования различных, в том числе аутоиммунных, заболеваний и опухолей, требуют изменения привычной стратегии лечения и профилактики, в основу которой положено управление микробиотой с использованием нового класса средств — метабиотиков.

Ключевые слова: ноосферно-антропогенная гармония; болезни; микробиота; протективный иммунитет; акцептивный иммунитет; метабиотики; дисбиоз; профилактика; лечение.

Как цитировать:

Ткаченко Е.И., Гриневич В.Б., Губонина И.В., Кравчук Ю.А., Апчел В.Я., Иванюк Е.С. Болезни как следствие нарушений симбиотических взаимоотношений организма хозяина с микробиотой и патогенами // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 243–252. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58117>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58117>

DISEASE AS A RESULT OF VIOLATIONS OF THE SYMBIOTIC RELATIONSHIP BETWEEN THE HOST AND THE MICROBIOTA WITH PATHOGENS

© E.I. Tkachenko¹, V.B. Grinevich¹, I.V. Gubonina¹, Yu.A. Kravchuk¹, V.Ya. Apchel^{1, 2}, E.S. Ivanyuk¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Russian State Pedagogical University named after A.I. Herzen, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Recent achievements in many sciences have led to an understanding of the need to form new ideas about the nature of human relationships with the environment and the inner world, his health, the principles of disease formation and their prevention. There has been a transition from a collection of achievements of various sciences to a holistic paradigm that unites a person as an organism and as a person, his inner and surrounding world. It became obvious that this could not be done within the framework of the previous general theories of medicine. To this end, the authors propose a new theory of medicine: "the theory of noospheric-anthropogenic harmony". From the standpoint of this theory, the mechanisms of the relationship of microbiota and pathogens with the protective and acceptive immunity of a healthy and sick person, as well as the mechanisms of microbiota regulation, are considered. The paradigm of dysbiosis as the cause of many diseases and main homeostatic mechanisms that provide symbiotic relationships of microbiota, immunity and its role in the mechanisms of natural tolerance and formation of various disease, such as, autoimmune ones and tumors, require a change in the accept- edtreatment and prevention. A new approach should be based on using a new class of drugs — metabiotics, which in their term influence microbiota.

Keywords: noospheric-anthropogenic harmony; diseases; microbiota; protective immunity; acceptive immunity; metabiotics; dysbiosis; prevention; treatment.

To cite this article:

Tkachenko EI, Grinevich VB, Gubonina IV, Kravchuk YuA, Apchel VYa, Ivanyuk ES. Disease as a result of violations of the symbiotic relationship between the host and the microbiota with pathogens. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):243–252. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.58117>

Received: 12.01.2021

Accepted: 27.03.2021

Published: 20.06.2021

Глобализация всех социальных, хозяйственных и промышленных процессов, ставших важнейшим фактором биосферной эволюции, а также последние достижения многих наук привели к пониманию необходимости формирования новых представлений о сущности взаимоотношений человека с окружающим и внутренним миром, его здоровья, принципах формирования заболеваний и их профилактики. Наметился переход от коллекции достижений различных наук к холистической парадигме, объединяющей человека как организм и как личность, его внутренний и окружающий мир. Стало очевидным, что это невозможно сделать в рамках прежних общих теорий медицины. С этой целью мы предлагаем новую теорию медицины — «теорию ноосферно-антропогенной гармонии», основные постулаты которой следующие.

1. В процессе формирования ноосферы, где человек стал решающей геологической силой, приближается предел прежней парадигмы развития человеческой популяции.

2. Наступающая глобальная экологическая катастрофа как следствие научной и хозяйственной деятельности требует перехода к управляемой социоприродной ноосферной эволюции на базе человеческого интеллекта.

3. Развитие ноосферы как социоприродной стадии эволюции «системы Земля» требует гармоничных отношений человека с окружающим и внутренним миром (эндозокологией и микробиотой), что является основой его здоровья и социального благополучия.

4. Человек — «надорганизменная система», включающая микробиоту и организм хозяина, которые регулируют его метаболический фенотип и определяют состояние здоровья или болезни.

5. Антропогенные воздействия на природу и их неблагоприятные последствия вызвали глубокие нарушения эволюционно сложившихся симбиотических микробиоценозов и человека, нарушение баланса базовых систем регуляции и истощение механизмов адаптации с развитием метаболического дисбаланса.

6. Метаболический дисбаланс привел к формированию трех основных групп заболеваний: 1) аддикции, неврозы и психозы; 2) болезни нарушений обмена и опухоли; 3) дисбиозы, дисбактериозы.

7. Микробиота участвует в формировании заболеваний. Управление микробиотой — эффективный способ профилактики и лечения.

8. Экологические риски — соматотропные и психотропные факторы этиологии заболеваний.

9. Социальное поведение общества и его индивидуумов требует перехода от тотального гедонизма к гармонии запросов и возможностей без ущерба для себя и окружающей среды.

10. Интеллект — основное богатство человеческой популяции в процессе перехода от *Homo sapiens* (человек разумный) к *Homo faber* (человек умелый).

Установлено, что в процессе эволюции произошло формирование человека как «суперорганизменной системы», включающей собственно организм человека и его эндогенный микробиоценоз (микробиоту), на паритетных началах регулирующих метаболический фенотип, обеспечивающих его развитие и защиту от патогенов. Этот симбиоз следует рассматривать как один из основных факторов эволюции эукариотических организмов, определяющих их изменчивость и отбор, противостояние патогенам, обеспечение эссенциальными нутриентами, гормонами, регуляцию различных функций и метаболизм органов. Вместе с тем А.М. Уголевым [1] и его учениками [2, 3] получены данные, позволяющие рассматривать процесс ассимиляции пищи из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не только как источник питательных веществ и энергии, но и как источник гормонов и биологически активных веществ, образующихся в ЖКТ, а также поступающих балластных веществ, необходимых для аутохтонной микрофлоры и образования необходимых вторичных нутриентов, в том числе регуляторных. Кроме того, установлено, что масса эндокринных клеток органов пищеварения (вырабатывающих более 30 гормонов), больше, чем масса всех эндокринных органов, вместе взятых [1]. При этом энтеральная среда выполняет функцию химического гомеостаза и находится под контролем со стороны хозяина, а также со стороны симбионтов. Качественные и количественные изменения эндогенной флоры вследствие различных влияний закономерно вызывают системные структурно-функциональные изменения различных органов, т. е. болезни, по различным механизмам, связанным с нарушением потока метаболитов, регуляторных веществ, токсикантов и других нутриентов. Связанная с угнетением или избыточным ростом симбионтной флоры патология, очевидно, обусловлена рядом обстоятельств, в числе которых направленность и выраженность компенсаторных морфофункциональных изменений тех или иных органов, степень выраженности иммунодефицита и ряд других. Что касается микрофлоры, приводящей к формированию так называемой терапевтической патологии, то она имеет свои выраженные отличия, что дает основание для введения понятия «терапевтические инфекции» [2].

Постулатами теории патологии внутренних органов, связанной с терапевтическими инфекциями, являются:

1) нормальный» биоценоз организма — одно из решающих условий здоровья;

2) терапевтические инфекции обладают слабой вирулентностью и патогенностью и для формирования патологии требуют участия других факторов — «факторов риска»;

3) активация эндогенной микрофлоры, ранее сосуществовавшей в организме по принципу мутуализма или комменсализма — завершающего этапа снижения иммунобиологической защиты и формирования заболеваний;

4) формируемая патология внутренних органов детерминирована иммунобиологическими свойствами активированной микрофлоры («терапевтические инфекции») и морфофункциональными особенностями органа.

В основу данной теории положены представления о человеке как «суперорганизменной» системе, включающей и микробиоту, которая, как установлено, имеет отношение к регуляции всех основных жизненно важных процессов и формирования заболеваний [3].

При анализе эволюции представлений о сущности терапевтических заболеваний за истекшее столетие обращает внимание то, что в начале XX в. доминировала инфекционная патология, которую в конце столетия потеснили терапевтические заболевания и опухоли. Например, анализируя причины инфаркта миокарда, описанного как казуистика в 1908 г. и получившего очень широкое распространение в конце века, следует признать, что установленные для него факторы риска имели место и тогда и сейчас, но они не объясняют скачкообразного увеличения частоты этого заболевания. А изменилось лишь одно — эндогенный биоценоз в связи с неоднократным и повторяющимся воздействием различных антибактериальных средств. Произошедшая «тихая революция» в терапии, о которой гастроэнтерологи заговорили первыми, имеет, на наш взгляд, ряд предпосылок. На протяжении короткого исторического периода произошла эволюция заболеваний человека от «традиционной» инфекционной патологии к терапевтическим заболеваниям, значительную часть которых следует связать с активацией симбионтной (преимущественно суб- и анаэробной) флоры, по нашему определению, «терапевтической инфекцией», имеющей ряд общих отличительных черт. Особая роль в этом принадлежит органам желудочно-кишечного тракта, где сосредоточено около $\frac{2}{3}$ всей микробиоты.

Сейчас интенсивно изучаются важнейшие характеристики микробиоты, кроме видового разнообразия: устойчивость к внешним воздействиям, способность к восстановлению, микробное взаимодействие, функциональная стабильность и функциональная избыточность микробиоты. Применительно к микробиоте кишечника функциональная избыточность — ее неотъемлемое свойство, характеризующее возможность выполнения сходных метаболических функций филогенетически различными микроорганизмами, т. е. фактически возможность замещения одних микроорганизмов другими без потери функции. Биологический смысл функциональной избыточности — поддержание функциональной стабильности микробиоты, обеспечивающее ей эволюционные преимущества в мутуалистических взаимоотношениях с организмом хозяина.

Все это позволило внести в передовую десятку наиболее значительных научных достижений 2013 г. выявление определяющего влияния кишечной микрофлоры

на практически все процессы организма, включая мозговую деятельность. Вместе с тем новые данные о взаимодействии микробиоты и иммунной системы позволяют считать, что многие болезни — следствие нарушения симбиотических взаимоотношений микробиоты кишечника и иммунной системы [4]. Микробиота включает систему протективного иммунитета, обеспечивающего защиту от патогенов (микробов, вирусов и др.) и акцептивного иммунитета, обеспечивающего взаимодействие с комменсалами и их защиту в пределах физиологических реакций без развития воспаления [5]. Основным звеном этого взаимодействия являются механизмы распознавания с помощью микроб-ассоциированных молекулярных паттернов распознающих рецепторов клеток организма хозяина. Основной функцией акцептивного иммунитета считается синтез секреторного иммуноглобулина A (IgA), выделяющегося в просвет кишечника и обеспечивающего симбиотическое взаимодействие с микроорганизмами и комменсалами в просвете кишки и покрывающей ее биопленке. Установлена также важная роль акцептивного иммунитета в транспорте микроорганизмов через M-клетки. Секреторный IgA — основной фактор акцептивного иммунитета. IgA состоит из двух компонентов: сывороточного и секреторного. Сывороточный IgA синтезируется в виде мономеров в костном мозге, а секреторный — в виде ди-, три-, тетрамеров плазматическими клетками слизистой оболочки кишечника в *lamina propria* [6]. Физиологическая роль IgA обусловлена его противовоспалительным эффектом, связанным с подавлением избыточного иммунного ответа, поэтому снижение его содержания в организме повышает риск возникновения аутоиммунных заболеваний. При этом полимеры секреторного IgA способны к транцитозу через клетки эпителия путем взаимодействия с соответствующими рецепторами этих клеток. Выходя из апикальной части эпителия, IgA присоединяет к себе часть этого рецептора, что придает ему новые свойства. Он не способен взаимодействовать с комплементом и соответствующими рецепторами на фагоцитах из-за измененной конфигурации, поэтому не является опсономом и не опосредует антител-обусловленную цитотоксичность, следовательно, не способен уничтожать патогены, а лишь способствует поддержанию нормобиоты и усилению противоинфекционного иммунного ответа при фагоцитозе патогенов дендритными клетками. Вместе с тем IgA способствует фиксации бактерий в слизи с последующим их удалением путем перистальтики из кишечника или при кашле из легких. Секреторный IgA за счет гликозилирования секреторного компонента способен функционировать в секретах с высокой концентрацией гидролаз. Он устойчив к действию ферментов протеолиза и способен взаимодействовать с белковыми компонентами слизи. Он также участвует в формировании биопленки, фиксируя вокруг себя комменсалов и таким

образом удерживая их в биопленке. Еще одной важной функцией IgA является его способность участвовать в транспорте бактерий через М-клетки эпителия с последующим фагоцитозом комплекса IgA + бактерии дендритными клетками. Показана возможность переключения синтеза различных иммуноглобулинов на синтез IgA путем стимуляции толл-подобных рецепторов (Toll-like — TLR) В-1-лимфоцитов с участием эпителия и дендритных клеток [7–9].

Кроме того, выявлено большое функциональное разнообразие Т-регуляторных клеток, тимусных и индуцированных на периферии, участвующих в различных механизмах толерантности к пище, нормобиоте, иммунном ответе на патогены, взаимодействии с другими факторами механизмов воспаления и иммунитета.

Особую роль в этом клеточном ансамбле играют дендритные клетки и макрофаги. Помимо фагоцитоза микроорганизмов и презентации антигенов наивными Т-лимфоцитами, они способствуют формированию механизмов толерантности [10]. Некоторые макрофаги синтезируют для этого противовоспалительные цитокины, а миелоидные дендритные клетки продуцируют ретиноевую кислоту (RA), являющуюся метаболитом витамина А [11, 12].

Ведущая роль в симбиотическом взаимодействии с микробиотой принадлежит эпителиальным тканям и прежде всего эпителию слизистой оболочки кишечника, осуществляющей мембранное пищеварение, всасывание метаболитов, а также синтез слизи бокаловидными клетками и антибактериальных пептидов клетками Панета. Кроме того, клетки кишечного эпителия осуществляют важные иммунологические функции за счет М-клеток, расположенных над пейеровыми бляшками и фолликул-ассоциированным эпителием тонкой кишки, участвующих в индукции иммунного ответа за счет слизееобразования, синтеза интерлейкина 17 (IL-17), IL-22, антибактериальных пептидов. Установлена способность кишечного эпителия распознавать нормальную микробиоту и ее метаболиты с помощью паттерн-распознающих рецепторов, важнейшими из которых считаются TLR. В этих процессах важная роль принадлежит рецепторам G-белков, экспрессирующихся на поверхности эпителия кишечника, где они взаимодействуют с микробными метаболитами, создавая симбиотические взаимоотношения кишечника и микробиоты.

Продукцию слизи и различных пептидов следует считать самым древним механизмом ацептивного иммунитета. Основным структурным компонентом слизи является муцин, который вместе с IgA, синтезируемым плазматическими клетками подслизистого слоя, ежедневно синтезируется в большом количестве. Кроме того, в состав слизи входят и другие белки клеточного матрикса: коллаген, фибронектин, фибриноген, эластин, протеогликаны.

В тонкой кишке имеется один прерывистый тонкий слой слизи, где осуществляется контакты клеток эпителия с микроорганизмами, поэтому для защиты от проникновения бактерий здесь важную роль играет продукция антибактериальных пептидов. Также здесь происходит взаимодействие иммунной системы с комменсалами за счет их везикулярного транспорта в Пейеровы бляшки — зоны индукции иммунного ответа, а также отростков дендритных клеток, фагоцитирующих в просвете кишечника микроорганизмы [13].

В толстой кишке, в отличие от тонкой, имеется два слоя слизи. Внутренний слой плотно прилегает к эпителию и не содержит микроорганизмов, а наружный — рыхлый слой, создающий биопленку, в которой обитают микроорганизмы, протеазы которых постоянно обновляют эту биопленку. Установлено, что плотный слой слизи не содержит зон индукции иммунного ответа из-за отсутствия контактов микроорганизмов с эпителием, поэтому иммунорегулирующее влияние микробиоты осуществляется метаболитами, из которых важнейшая роль принадлежит короткоцепочечным жирным кислотам, являющимся продуктами микробной ферментации. Таким образом, слизь и эпителий представляют собой зону взаимодействия иммунологических и регуляторных влияний системы «хозяин — микробиота». Установлено, что слизь — среда обитания и источник питания комменсалов. При этом углеводные остатки гликозилированного белка муцина, обнаженные после воздействия бактериальных протеаз, служат дополнительным источником питания комменсалов при нерегулярном поступлении пищи.

В слизи также формируется биохимический барьер для защиты от адгезии и транслокации во внутреннюю среду бактерий. Он регулирует баланс между поступлением факторов жизнедеятельности комменсалов и синтезом антимикробных белков и пептидов. Вместе с тем энтероциты синтезируют лизоцим, альфа- и бета-дефенсина, лектины, ангиогенины, фосфолипазу А. Появляются сведения о противомикробных свойствах ее антибактериальных пептидов как следствии коммуникации с нормобиотой. Они проявляют иммунорегуляторные свойства, так как играют важную роль в функционировании мукозассоциированной лимфоидной ткани человека [14, 15]. В этих процессах важная роль принадлежит эпителию как продуценту ряда противовоспалительных медиаторов: трансформирующего фактора роста, IL-10, тимического стромального лимфопоэтина, RA, которые регулируют врожденный и адаптивный иммунный ответ. Установлено, что симбионты, отобранные в процессе эволюции, не оказывают на эпителий повреждающего воздействия и воспаления, так как не содержат генов вирулентности и патогенности. Патогены, напротив, содержат эти гены, которые при контакте с эпителием активируются, вызывая повреждение эпителия и транслокацию

микроорганизмов во внутреннюю среду организма. Вследствие этого активируются паттерн-распознающие рецепторы эпителия, синтезируются провоспалительные цитокины, которые привлекают фагоциты, и развивается воспаление. Кроме того, поврежденные клетки эпителия продуцируют сигнальные молекулы повреждения, воспринимаемые фагоцитами как дополнительные стимулирующие факторы, вследствие чего развивается дополнительный протективный иммунный ответ, направленный на элиминацию конкретных возбудителей инфекции. В этом и состоит их отличие от реакций акцептивного иммунитета на комменсалов.

Так как эпителиоциты не являются «профессиональными» фагоцитами, они не в состоянии утилизировать большое число микроорганизмов, что вызывает повреждение мембран эпителия, освобождение различных токсинов, в том числе эндотоксина (липополисахарида грамотрицательных бактерий), проникновение их в кровь с последующим повреждением внутренних органов [10, 16]. Эти процессы зависят от соотношения состояния эпителия, свойств микроорганизмов и иммунного ответа. Описана возможность проникновения через поврежденный эпителий в мезентериальные лимфатические узлы нормальных кишечных бактерий с помощью фагоцитов вследствие незавершенного фагоцитоза [16]. Также установлена возможность транслокации микроорганизмов через М-клетки, базальная мембрана которых обладает большей порозностью по сравнению с другими энтероцитами ворсинок. При этом микробы проходят через М-клетки, не подвергаясь деградации, за счет меньшей лизосомальной активности этих клеток [10, 16]. Транслокация бактерий также возможна с участием клеток Панета.

Микробиота является продуцентом различных классов метаболитов, спектр и соотношение которых могут меняться в условиях дисбиоза. С увеличением проницаемости мембран клеток и возможностью проникновения метаболитов в системный кровоток возникает вероятность развития токсической энцефалопатии и других повреждений органов за счет аммиака, тиолов, аминов, низших, особенно разветвленных жирных кислот, гамма-аминомасляной кислоты и других метаболитов, продуцируемых собственной микробиотой. Вероятные механизмы и последовательность событий этих процессов, по мнению И.В. Домарадского и др. [17], представляются следующим образом: возникновение дисбиоза — лизис бактериального пептидогликана и освобождение D-галактозамина — попадание его через портовый кровоток в печень — повреждение гепатоцитов — усиление выделения в системный кровоток токсических метаболитов — развитие энцефалопатии. При этом следует отметить двойственный характер собственной микробиоты. Например, бутират является основным «топливом» для колоноцитов, однако он вместе с другими метаболитами в зависимости

от их сочетания и количества способен играть патологическую роль, вызывая деполяризацию и деэнергизацию мембран эпителиоцитов, глиальных, нервных клеток, увеличивая проницаемость мембран, что может быть причиной дистрофии слизистых оболочек, энцефалопатии и других видов патологии. Эта двойственность проявляется и в отношении других аспектов метаболизма хозяина.

За счет участия микробиоты в пищеварении в значительной мере происходит трофическое обеспечение кишечника, так как в толстой кишке под влиянием сахаролитических бактерий происходит гидролиз бета-гликозидных связей полисахаридов пищевых волокон с последующим гидролизом образующихся при этом олиго- и дисахаридов, подвергающихся последующему брожению также с помощью ферментов микроорганизмов с образованием жирных кислот (масляной, пропионовой, уксусной) — источника энергии для колоноцитов. Абсорбция этих кислот приводит к увеличению в толстой кишке pH, стимуляции транспорта воды и электролитов, а также секреторного IgA. Кроме энергообеспечивающей функции микробиоты, установлено ее участие в поставке регуляторных и информационных молекул, построении различных молекулярных структур организма. Таким образом, можно говорить об общей для организма энтеральной подсистеме, несмотря на известную автономизацию коэволюции микробиоты и двойственный ее характер с переходом от отношений симбиоза к состоянию взаимной агрессии с организмом хозяина под влиянием различных факторов. Этот конфликт в системе «хозяин — микробиота» вызывает нарушение регуляции и повреждение различных органов, в том числе под воздействием факторов патогенности представителей собственно микробиоты. Установлено, что переход от эндосимбиотических взаимоотношений к деструктивным процессам связан с нарушением молекулярных механизмов взаимодействия эпителия, в частности кишечника, с представителями собственной микробиоты. Происходит нарушение геометрии взаимодействующих структур эпителия и микроорганизмов. Основные физиологические параметры этих взаимодействующих структур связаны с полярностью среды контактного слоя, их реологическими, окислительно-восстановительными свойствами, а также «структурно-кинетическими скрепами», формирующими неравновесную конфигурацию молекул в виде водородных связей, S-S мостиков, взаимодействия гидрофобных доменов и др., обеспечивающих прочную фиксацию прилегающих структур [17]. Однако под влиянием различных факторов изменяются эти физико-химические параметры и, следовательно, геометрия взаимодействующих структур, которые становятся неузнаваемыми для собственной иммунной системы. На поверхности этих клеток экспрессируется секреторный IgA с последующим их фагоцитозом

«профессиональными фагоцитами» и эпителиальными клетками. Эти механизмы лежат в основе аллергических и иммунопатологических заболеваний.

На геометрию взаимодействующих структур, несомненно, влияют и физико-химические свойства воды. Это обусловлено химическим составом внутри- и внеклеточных жидкостей, состоянием их вязкости, плотности, окислительно-восстановительными свойствами, что в свою очередь связано с наличием в воде различного количества изотопов кислорода и водорода. Из возможных 45 вариантов комбинаций изотопов воды семь являются стабильными и всегда присутствуют в различном количестве в живых организмах. Из 100 мл воды 99,92% приходится на обычную воду (H^1O^{16}), 0,06% — на воду с тяжелыми изотопами кислорода (O^{17} и O^{18}) и 0,02% — на воду с тяжелыми изотопами водорода (H^2 — дейтерий и H^3 — тритий). Увеличение в воде этих тяжелых фракций изменяет ее физико-химические параметры (структуру, электропроводность, температуру кипения и др.) и, следовательно, биологические свойства [18]. Обычно вода состоит из мономеров H_2O , которые при различных обстоятельствах могут образовывать димеры, тримеры и более сложные структуры, что, естественно, изменяет ее свойства. Установлено, что вода имеет структуру диполя за счет смещения двух электронов атомов водорода в направлении атома кислорода, что превращает ее нейтральную молекулу в диполь с отрицательным и положительным полюсами. Благодаря этому заряду 2–6 молекул воды приобретают способность объединяться в полимеры и распадаться, что придает воде различные физико-химические и биологические свойства (информационная память, энергонасыщенность и др.) [19]. Известно, что 99% воды состоит из слабосвязанных, быстрорападающихся молекул и только 1% — из стабильных долгоживущих ассоциатов. Пентамеры воды образуют за счет электростатического взаимодействия плотные ассоциаты связанной воды, а сферы из 12 полимеров, внутри которой часть электронов, становятся общими для всех молекул с очень сильной внутримолекулярной водородной связью, что делает структуру стабильной и долгоживущей. Эта структура определяет индивидуальные свойства воды, силу ее физиологического влияния на организм, в том числе биоэнергетическую активность, обусловленную количеством пентамеров. Они расположены вдоль мембран и митохондрий, оказывая на них влияние путем коррекции биоэнергетической активности, восполняя энергетические дефекты клеток и тканей. Предполагается, что пентамеры воды накапливают энергию и информацию по законам квантовой физики и с большой скоростью (300 000 км/с) переносят вихрь электронов на клетки [19]. Таким образом, именно вода в ее высокоэнергетическом структурном состоянии поддерживает определенный энергетический уровень клеток и определяет направленность

и интенсивность метаболизма. На основании этих теоретических представлений предпринимаются попытки создания энергоинформационных препаратов воды, содержащих повышенное количество высокоэнергетических структур, накапливающих энергию в виде свободных электронов и передающих ее в виде электронный вихрей на подобные структуры внутренней воды клеток-мишеней с пониженным энергетическим потенциалом. Это зарождающееся медицинское научное направление «электронная квантовая кинетика».

Нарушения в системе взаимодействия «организм хозяина — протективный — акцептивный — иммунитет — микробиота» имеют не только регуляторные, трофические и деспотические последствия, но и лежат в основе многих заболеваний. Эти нарушения вызывают различные факторы: антибиотики, цитостатики, иммуномодуляторы, малые дозы ионизирующего излучения, «электронный смог», различные техногенные загрязнители, токсиканты, пищевые вещества и др. Они нарушают существующую геометрию взаимодействующих структур системы «человек — микробиота» в ее биопленках слизистых оболочек с последующими вышеуказанными регуляторными расстройствами. В частности, установлены нарушения микробной экологии не только при инфекционных заболеваниях, но и при многих метаболических, иммунопатологических, аллергических и других заболеваниях. Важной проблемой планетарного масштаба становится антибиотикорезистентность, появление новых штаммов и новых нетрадиционных ассоциаций наряду с увеличением числа лиц со сниженной резистентностью к различным инфекциям. Это требует разработки стратегии управления микробиотой как одного из основных факторов формирования различных заболеваний, их профилактики и лечения.

Существенным фактором поддержания нормобиоты и иммунитета являются диеты с включением продуктов функционального питания, в том числе про-, пре-, метабиотиков (часть из них зарегистрированы как лекарства).

В последние годы для этих целей начинают применяться разнообразные низкомолекулярные вещества микробного происхождения, так называемые метабиотики, или метаболические пробиотики [20]. Они представляют собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов и/или их метаболиты, и/или сигнальные молекулы с установленной химической структурой, способные воздействовать на регуляторные, нейрогормональные, иммунные, метаболические, информационные, эпигенетические, транспортные функции организма, связанные с деятельностью симбиотических микроорганизмов. Эффекты метабиотиков реализуются на различных уровнях: генетическом (экспрессия, транскрипция, трансляция генов), клеточном (поверхность и мембраны клеток), включая

энергетический и белковый синтез в тканях и органах. Это достигается применением антиоксидантов, антиадгезивных антител и лектинов, блокирующих способность потенциальных патогенов к адгезии, специально подобранных бактериофагов, про- и метабитиков, содержащих энтероцины, средств, повышающих выработку секреторных иммуноглобулинов и других метаболитов направленного действия. В числе «иммуно-метабитиков» рассматриваются низкомолекулярные антимикробные соединения и эффекторные структурные компоненты, связанные с симбиотическими и пробиотическими микроорганизмами. Это масляная, молочная, уксусная, пропионовая, бензойная органические кислоты, перекись водорода, диоксид углерода, оксид азота, бактериоцины и микроцины, дефенсин и бактериоцин-схожие пептиды, лизоцим и другие энзимы с антимикробными свойствами, биосурфактанты, пектины и др. В группу иммунометабитиков также

следует отнести структурные компоненты (поверхностные S-белки фимбрий, пептидогликаны, экзополисахариды, нуклеиновые кислоты), а также различные метаболиты (препептиды, белки, дезоксинуклеиновые кислоты, богатые СрG-локусами, короткоцепочечные жирные кислоты, гомосериновые лактоны, допамин, серотонин и др.).

Таким образом, формируемая в последние десятилетия парадигма дисбиоза как причина многих метаболических расстройств и заболеваний под влиянием различных внешних и внутренних факторов, а также установленные ведущие гомеостатические механизмы, обеспечивающие симбиотические взаимоотношения микробиоты, протективного и акцептивного иммунитета, его роли в механизмах естественной толерантности, возникновении аутоиммунных заболеваний и опухолей, требуют изменения привычной стратегии профилактики и лечения, в основе которой — управление микробиотой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уголев А.М. Трофология — новая междисциплинарная наука // Вестник АН СССР. 1980. № 1. С. 50–68.
2. Ткаченко Е.И. Теория патологии внутренних органов, связанной с терапевтическими инфекциями // Проблемы теории и практики общественного и индивидуального здоровья в современных условиях: сборник трудов СПбГМА им. И.И. Мечникова. 1999. С. 273–273.
3. Ткаченко Е.И. Питание, эндоэкология, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей // Терапевтический архив. 2004. Т. 76, № 2. С. 67–71.
4. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. и др. Метаболом сыворотки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014. Т. 6, № 3. С. 12–22.
5. Киселева Е.П. Акцептивный иммунитет — основа симбиотических взаимоотношений // Инфекция и иммунитет. 2015. № 2. С. 1–22. DOI:10.15789/2220-7619-2015-2-113-130
6. Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А (IgA и его рецепторы) // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8, № 4. С. 483–500. doi.org/10.15789/1563-0625-2006-4-483-500.
7. Brandtzaeg P. Secretory IgA: Designed for Anti-Microbial Defense // Front Immunol. 2013. Vol. 6. No. 4. P. 222. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00222
8. Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body // Trends Immunol. 2012. Vol. 33. No. 4. P. 160–167. DOI: 10.1016/j.it.2012.02.002
9. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA // Nat Rev Immunol. 2012. Vol. 12. No. 12. P. 821–832. DOI: 10.1038/nri3322
10. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis // Annu Rev Immunol. 2010. Vol. 28. P. 623–667. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101330
11. Honda K, Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria // Mucosal Immunol. 2009. Vol. 2. No. 3. P. 187–196. DOI: 10.1038/mi.2009.8
12. Smith PD, Smythies LE, Shen R, et al. Intestinal macrophages and response to microbial encroachment // Mucosal Immunol. 2011. Vol. 4. No. 1. P. 31–42. DOI: 10.1038/mi.2010.66
13. Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. Proc Natl Acad Sci USA. 2011. Vol. 15. No.108 (Suppl 1). P. 4659–4665. DOI: 10.1073/pnas.1006451107
14. Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity // Nat Immunol. 2003. Vol. 4. No. 3. P. 269–273. DOI: 10.1038/ni888.
15. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells // Proc Natl Acad Sci USA. 2002. Vol. 26. No. 99(24). P. 15451–15455. DOI: 10.1073/pnas.202604299
16. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine // Nat Immunol. 2013. Vol. 14. No. 7. P. 660–667. DOI: 10.1038/ni.2611
17. Домарадский И.В., Хохоев Т.Х., Кондракова О.А. и др. Противоречивая микробиология // Российский химический журнал. 2002. Т. XLVI, № 3. С. 81–88.
18. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: Дели принт, 2008. 319 с.
19. Стехин А.А., Яковлева Г.В., Иксанова Т.И. и др. Вопросы электронной кинетики органоспецифических препаратов // Теория и практика применения инновационных нелекарственных препаратов PowerMatrix в системе профилактики и интегративной

медицины: сборник материалов I и II международной научно-практической конференции. М., 2018. С. 6–18.

20. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и др. Метабиотики — новая технология профилактики и лечения за-

болеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 151 (3). С. 83–92.

REFERENCES

1. Ugolev AM. Trofologija — novaja mezhdisciplinarnaja nauka. *Vestnik AN SSSR*. 1980;(1):50–68. (In Russ.).
2. Tkachenko EI. Teorija patologii vnutrennih organov, svjazannoj s terapevticheskimi infekcijami. *Problemy teorii i praktiki obshhestvennogo i individual'nogo zdorov'ja v sovremennyh uslovijah: sbornik trudov SPbGMA im. I.I. Mechnikova*. 1999;273–273. (In Russ.).
3. Tkachenko EI. Nutrition, human endoecology, health, diseases. current views on their relations. *Terapevticheskij arhiv*. 2004;76(2):67–71. (In Russ.).
4. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vahitov TJa, et al. Serum metabolome and gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2014;6(3):12–22. (In Russ.).
5. Kiseleva EP. Akseptivnyj immunitet — osnova simbioticheskikh vzaimootnoshenij. *Infekcija i immunitet*. 2015;(2):1–22. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2015-2-113-130
6. Klimovich VB, Samojlovich MP. Immunoglobulin A (IgA i ego receptory). *Medicinskaja immunologija*. 2006;8(4):483–500. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2006-4-483-500
7. Brandtzaeg P. Secretory IgA: Designed for Anti-Microbial Defense. *Front Immunol*. 2013;6:4:222. doi: 10.3389/fimmu.2013.00222
8. Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol*. 2012;33(4):160–167. DOI: 10.1016/j.it.2012.02.002
9. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(12):821–832. DOI: 10.1038/nri3322
10. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:623–667. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101330
11. Honda K, Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol*. 2009;2(3):187–196. DOI: 10.1038/mi.2009.8
12. Smith PD, Smythies LE, Shen R, et al. Intestinal macrophages and response to microbial encroachment. *Mucosal Immunol*. 2011;4(1):31–42. DOI: 10.1038/mi.2010.66
13. Johansson ME., Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;15:(Suppl. 1):4659–4665. DOI: 10.1073/pnas.1006451107
14. Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol*. 2003;4(3):269–273. DOI: 10.1038/ni888
15. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;26:99(24):15451–15455. DOI: 10.1073/pnas.202604299
16. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol*. 2013;14(7):660–667. DOI: 10.1038/ni.2611
17. Domaradskij IV, Hohoev TH, Kondrakova OA, et al. Protivorechivaja mikroekologija. *Rossijskij himicheskij zhurnal*. 2002; HLVI(3):81–88. (In Russ.).
18. Shenderov BA. *Funkcional'noe pitanie i ego rol' v profilaktike metabolicheskogo sindroma*. Moscow: Deli print; 2008; 319 p. (In Russ.).
19. Stehin AA, Jakovleva GV, Iksanova TI, et al. Voprosy elektronnoj kinetiki organspecificheskikh preparatov. *Teorija i praktika primeneniya innovacionnyh nelekarnstvennykh preparatov PowerMatrix v sisteme profilaktiki i integrativnoj mediciny: Sbornik materialov I i II mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskaj konferencii*. Moscow; 2018:6–18. (In Russ.).
20. Shenderov BA, Tkachenko EI, Lazebnik LB, et al. Metabiotics — novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologija*. 2018;151(3):83–92.

ОБ АВТОРАХ

*Елена Сергеевна Иванюк, кандидат медицинских наук; контактный телефон: 8-919-702-51-30; 8 (812) 271-87-20; 8 (812) 271-87-28

Евгений Иванович Ткаченко, доктор медицинских наук, профессор

Владимир Борисович Гриневич, доктор медицинских наук, профессор

Ирина Владимировна Губонина, кандидат медицинских наук, доцент

AUTHORS INFO

*Elena S. Ivanyuk, candidate of medical sciences; contact phone number: 8-919-702-51-30; 8 (812) 271-87-20; 8 (812) 271-87-28.

Evgeny I. Tkachenko, doctor of medical sciences, professor

Vladimir B. Grinevich, doctor of medical sciences, professor

Irina V. Gubonina, candidate of medical sciences, associate professor

Юрий Алексеевич Кравчук, доктор медицинских наук, доцент

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN-код: 4978-0785

Yuriy A. Kravchuk, doctor of medical sciences, associate professor

Vasily Ya. Apcel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; RESEARCHER: E-8190-2019; SCHOLAR: g9EKlssAAAAJ&hl; SPIN code: 4978-0785