

## Вплив мікробіоти кишечника на здоров'я людини

**Важливий факт!** Ми живемо у світі мікроорганізмів. Домінуючими організмами на нашій планеті є бактерії. (Це могли би бути і віруси, однак віруси не володіють всіма ознаками життя). На користь цього факту свідчить те, що целюлоза (клітковина), а також хітин (основна їжа бактерій) – є найбільш розповсюдженими органічними речовинами на планеті.

**Інші докази на користь цього важливого факту містяться в даній лекції.**

Бактерії живуть на всіх поверхностях нашого організму. Сукупність мікроорганізмів, що постійно живуть в організмі людини – **мікробіота**.

Мікробіота організму людини – це сукупність мікроорганізмів, що населяють різні місця проживання (біотопи) в організмі людини та активно взаємодіють з клітинами, тканинами, органами людини, впливаючи в підсумку на функціонування всього організму.

Більш наглядно наприклад подивитися на шкіру. Основними бактеріями тут є стафілококи, гриби і корінебактерії. На шкірі можуть бути і шкідливі мікроорганізми: віруси, кишкові бактерії, тому важливо періодично мити руки. Але на шкірі для бактерій, що входять до складу нормальної мікробіоти, відносно мало поживних речовин. Це лише злучені клітини епідермісу та кислоти у складі поту. До того ж площа шкіри близько  $2\text{м}^2$ , вона відносно суха и постійно на денному світлі. Такі умови існування не є ідеальними для бактерій.

Якщо ж подивитися на слизові оболонки, то можна побачити ідеальні умови для життя бактерій: постійна висока вологість, темрява і велика кількість їжі.

Травна система у вигляді мішка – травної порожнини виникла першою в процесі еволюції багатоклітинних еукаріотичних організмів. Ще 500 млн. років існували організми (були знайдені у скам'янілих відбитках) у яких по центру чітко видно кишкову трубку. І вже починаючи як мінімум з цих організмів, які отримали назву Дикінсонія, кишечник був заселений мікроорганізмами. У існуючих і донині примітивних тварин: губки та кишковопорожнинні, травна порожнина (кишечник) є найбільш розвиненим органом.

Так само і у людини з усіх слизових оболонок, сукупна площа як складає близько  $400\text{м}^2$ , найбільш розвинутою є слизова оболонка саме травної системи. Поверхня слизової оболонки травної системи, особливо шлунково-кишкового тракту дуже складчаста і є найбільш люксовим місцем для проживання безлічі видів бактерій. В процесі еволюції, починаючи з дикінсонії і до організму людини бактерії виборювали це місце. Ті види, що

представляють зараз мікробіоту шлунково-кишкового тракту постійно ведуть активну війну і захищають свій біотоп від інших мікроорганізмів захищаючи там самим і нас.

Ставлення людей (біологів, лікарів) до мікробіоти людського організму змінилося від дуже негативного (паразитизм) у 18 – 19 сторіччі, нейтрального (коменсалізм) у 20-му сторіччі, до дуже позитивного (мутуалізм) від початку 2000-х років.

Паразитизм – вид симбіозу між видами, коли один з них (паразит) певний час використовує іншого (господар) як джерело живлення та середовище існування.

Коменсалізм – вид симбіозу між видами, коли один з них (коменсал) отримує від іншого їжу чи іншу користь, не зашкоджуючи йому.

Мутуалізм – вид симбіозу між видами, коли види отримують взаємну вигоду.

Тож, бактерії та слизові оболонки мають довгу історію співіснування та співеволюції.

**У чому ж конкретно полягають ці мутуалістичні відносини між бактеріями і людиною?**

**По-перше. Це зовсім не їжа, яку ми постійно вживаємо, хоча їжа теж важлива як для нас так і для бактерій. Першою привабливою для бактерій властивістю нашого організму є постійне утворення слизу (полісахаридної природи) всіма слизовими. Особливою є слизова оболонка травної системи, яка продукує близько 4 літрів слизу щодня. Мутуалістична роль бактерій при цьому полягає у розщепленні цього слизу який поступово, але постійно надходить до товстого кишечника. Якщо ця функція мікробіоти втрачається, наприклад через дисбіоз (дисбактеріоз) то людина починає страждати через непрохідність кишечника (і як наслідок – інтоксикація різного ступеня).**

Дисбіоз – зміни у кількісному і якісному (видовому) складі мікробіоти певного біотопу (органу), які призводять до порушення функціонування цього органу та розвитку різних хронічних захворювань.

**По-друге. Нарешті їжа, а саме рослинні волокна (целюлоза, клітковина), які розщеплюються кишковою мікробіоту у товстому кишечнику. Бактерії люблять також і інші органічні компоненти їжі: білки, моноцукри і дисахариди. При цьому наш організм здійснює травлення їжі у тонкому кишечнику, а бактерії отримують ті білки, які наш організм не встиг перетравити, а також (і це головне!) всі рослинні волокна вже у товстому кишечнику. Разом із перетравленням слизу, що продукується нашими слизовими оболонками, перетравлення бактеріями клітковини надає і бактеріям, і нам додаткові джерела енергії у вигляді моносахарів.**

Бактерії, які активно перетравлюють рослинні волокна окрім моносахарів утворюють бутират (масляну кислоту), яка є регулятором важливих функцій слизової оболонки кишечника. Це такі функції як перистальтика та регуляція електролітного балансу, має протипухлинний та антиоксидантний ефект. До того ж отримуючи достатню кількість бутирату, клітини слизової оболонки продукують нормальну кількість захисного слизу.

Добова норма надходження рослинних волокон в організм складає 30 г, що еквівалентно близько 1 кг рослинної їжі. Показником достатності рослинних волокон в організмі є те, скільки разів ми відвідуємо туалет. Два рази на добу є оптимальними, менша кількість може сигналізувати про різні хронічні проблеми, про які мова піде нижче.

**По-третє. Мікробіота стимулює нормальний розвиток імунної системи організму людини.** Бактерії заселяють наш організм ще до народження, а активно роблять це одразу після народження. Новонародженого зазвичай щільно оточують родичі: батьки, бабусі та дідусі які, доживши до зрілого і поважного віку скоріше за все живуть у гармонії з власною мікробіотою (особливо бабусі та дідусі). Тож родичі активно передають власну мікробіоту новонародженому контактним-побутовим шляхом. Ці бактерії найімовірніше будуть найбільш корисними для новонародженого і залишаться (за умови дбайливого ставлення до власної мікробіоти!) на все життя.

Важливим фактором вдалого формування мікробіоти новонародженого є вид пологів. При нормальному проходженні через пологові шляхи, кишечник малюка заселяється вагінальною мікробіотою матері, збагачена лактобактеріями і бактероїдами що є нормальною основою для подальшого формування мікробіоти. При кесаревому розтині малюк отримує мікробіоту шкіри матері з її стафілококами та грибами, що є поганим стартом у подальшому житті малюка.

Наступним, не менш важливим фактором вдалого заселення слизових оболонок новонародженого мікробіотою є натуральне вигодовування малюка материнським молоком. Адже молоко окрім корисних бактерій (як пробіотик) містить безліч органічних речовин (як пребіотик), що сприяють розмноженню цих бактерій. Тож, материнське молоко можна розглядати як синбіотик.

Пробіотик – це живі мікроорганізми, які при призначенні в адекватних кількостях чинять корисний вплив на здоров'я людини.

Пребіотик – органічні компоненти (рослинні волокна, жирні кислоти, молочна кислота, дисахариди, амінокислоти, які необхідні для розвитку нормальної мікробіоти і пригнічують ріст патогенних та умовно-патогенних бактерій.

Синбіотик – препарат, що поєднує у собі про- і пребіотик.

Разом із заселенням, формуванням і розвитком мікробіоти малюка відбувається паралельний розвиток і формування його імунної системи.

Перші докази впливу мікробіоти на імунну систему з'явилися у середині 20-го століття у досліджах над стерильними (безмікробними) пацюками і мишами. У тварин, які народилися через кесарев розріз і утримувалися в подальшому у безмікробному середовищі спостерігалася низка негативних змін у формуванні імунної системи. Так, лімфоїдні фолікули (скупчення лімфоїдної тканини шлунково-кишкового тракту) в незначній кількості були лише у слизовій оболонці тонкого кишечника і відсутні у товстому; значно меншою була кількість Пеєрових бляшок (особливі лімфовузли товстого кишечника); у кишечнику таких тварин були відсутні особливі Т-лімфоцити (Treg), що відповідають за формування толерантності клітин імунної системи до власних антигенів організму людини; дуже низькою була концентрація IgA – основних захисних антитіл слизових оболонок. Недавні дослідження показали зв'язок між порушеннями формування мікробіоти у ранньому віці та розвитком алергічних та аутоімунних захворювань.

Загалом же, знання про взаємозв'язок у формуванні мікробіоти та імунної системи накопичуються шляхом визначення видового складу мікробіоти у порівнянні зі змінами в імунній системі. Той період коли ми підійшли до пошуку відповідей не у таксономічних дослідженнях мікробіоти, а у дослідженні функціональних можливостей мікробіоти.

#### **І четверте. Мікробіота здатна регулювати функціонування кишечника.**

*Ентеральна нервова система* людини складається з близько 500 мільйонів нейронів, що у 5 разів більше ніж у спинному мозку людини. Ентеральна нервова система вбудована в слизову оболонку шлунково-кишкового тракту від стравоходу до анального отвору. Ця нервова система була описана як "другий мозок". Адже вона може працювати автономно, хоча звісно і зв'язана з ЦНС. На хребетних тваринах показано, що при перетинанні блукаючого нерва, ентеральна нервова система продовжує нормально функціонувати.

У ентеральній нервовій системі виробляється до **90% усього серотоніну і близько 50% дофаміну** нашого організму. Обидва цих гормони визначають емоційний стан людини і саме тому шлунково-кишковий тракт називають «абдомінальний мозок», а мікробіота кишечника здатна визначати емоційний стан, а отже і поведінку людини. Пригадайте, що загальна маса мікробіоти кишечнику дорівнює масі мозку, вони мають набагато більшу кількість генів і активно сигналізують у ЦНС.

**Серотонін** впливає на настрій, тривогу, сексуальне бажання та апетит. Він також може діяти як гормон, адже більша частина серотоніну в людському організмі локалізована в кишківнику – він приносить задоволення та допомагає ефективно працювати головному мозку, впливає на сон та, наприклад, на харчову поведінку.

**Дофамін** – нейромедіатор, біологічно активна хімічна речовина, яка в мозку людини передає емоційну реакцію і дозволяє відчувати задоволення і не відчувати біль, також нейромедіатор, що контролює м'язову активність. У кишково-шлунковому тракті збільшення вмісту цього гормону веде до посилення запальних процесів та посиленню аутоімунних процесів в організмі.

При цьому безпосередній, доведений вплив мікробіоти на функцію кишечника полягає у наступному:

- модуляція роботи ентероцитів (продукти бактерій: масляна, пропіонова, оцтова кислоти здійснюють живлення цих клітин);
- регуляція перистальтики кишечника (продукти бактерій: сірководень та масляна кислота);
- активація ентеральної нервової системи (продукти бактерій: гамма-аміномасляна кислота, серотонін, мелатонін, гістамін, ацетилхолін)
- комунікація з ЦНС через збудження чутливих нейронів.

**І п'яте. Мікробіота синтезує різноманітні вітаміни.** Серед яких водорозчинні вітаміни B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12 та жиророзчинний – K2.

**І шосте. Мікробіота забезпечує колонізаційну резистентність кишечника від патогенних мікроорганізмів.** Бактерії, що населяють слизову оболонку шлунково-кишкового тракту формують біоплівку (аналог багатоклітинної тканини) і у такому стані здатні протистояти багатьом небезпекам. Здатні конкурувати з патогенними мікроорганізмами за середовище та за джерела енергії, продукувати різні бактеріоцини (колицін, антибіотики), знешкоджувати токсини патогенних мікроорганізмів.

У людини виділяють три енетротипи мікробіоти кишечника. У першому енетропиті домінуючими бактеріями є Бактероїди, у другому енетротипі – Превотелли, а у третьому – Румінококи.

**Тип *Bacteroides*** відзначається превалюванням у кишечнику грамнегативних анаеробних неспороутворюючих паличок родини Bacteroidaceae, він характерний для людей, які споживають велику кількість білків та жирів тваринного походження. Ці мікроорганізми беруть участь у досить великому спектрі процесів: деактивація токсинів у

їжі; зброджування вуглеводів (продукція оцтової, янтарної, ізовалеріанової кислоти); утилізація білка; ферментація близько 15 % калорійності їжі; біотрансформація жовчних кислот; відновлення холестерину; гідроліз мукополісахариду хондроїтину сульфату (матрикс хряща).

**Тип *Prevotella*** характерний для людей, які споживають переважно рослинну їжу, він відзначається превалюванням грамнегативних неспороутворюючих факультативно анаеробних бактерій. Чим більше в раціоні людини вуглеводів, рослинних волокон, тим вища ймовірність наявності цього енетротипу. Ці мікроорганізми теж задіяні в значній кількості процесів, основними з яких є перетравлення вуглеводів, цукру, білків, продукція вітамінів групи B.

**Тип *Ruminococcus*** характеризується кількісним переважанням грампозитивних неспороносних анаеробних бактерії класу *Clostridia*, які заселяють товсту кишку, він характерний для людей, які споживають рослинну та вуглеводну їжу (моно- та дисахариди). Ці кластери беруть участь у процесах засвоєння рослинних полісахаридів (у тому числі целюлози); допомагають клітинам поглинати цукор; беруть участь в утворенні масляної кислоти, що є основним енергетичним матеріалом для енетроцитів та ворсинок, а також має протипухлинну та протизапальну дію. До речі, у людей із цим енетротипом найчастіше зустрічається ожиріння.

Цікаво при цьому те, що у випадку, коли людина на дуже тривалий час змінює раціон харчування та спосіб життя, її енетротип також може змінитись уже залежно від тих продуктів, які вона регулярно споживає.

Отже, таксономічний склад кишкової мікробіоти кожної людини має індивідуальні особливості і дослідження особливостей енетротипів продовжуються.