

МИКРОБИОЦЕНОЗ, ИММУННАЯ СИСТЕМА И НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, ²Российский национальный государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Формирование про-/эукариотических систем является общебиологическим механизмом становления и изменчивости фенотипа растений, животных, человека под воздействием внешней среды, т.е. становления адаптивной потенции носителя к условиям внешней среды, что существенно повышает «биологический статус» прокариотических структур в обеспечении жизнедеятельности организма носителя. Заметная роль микробиоценоза в становлении фенотипа носителя, иммунологическая толерантность (иммунологическое программирование) как основа формирования индивидуальных про-/эукариотических взаимодействий в перинатальном возрасте, доминирующая роль материнского влияния в этом процессе, с одной стороны, изменчивость микробиоценоза под влиянием внешних стрессорных воздействий, с другой, позволяет рассматривать про-/эукариотические взаимодействия как возможный механизм перинатального программирования и эпигенетического наследования и, следовательно, как один из возможных подходов коррекции хронической и врожденной патологии. Это указывает на необходимость повышения контроля за становлением микробиоценоза у детей, совершенствования методов его оценки и коррекции.

Журн. микробиол., 2017, № 2, С. 116—126

Ключевые слова: микробиоценоз, иммунологическая толерантность, эпигенетическое наследование, перинатальное программирование, мичуринская биология

D.A.Voevodin¹, G.N.Rozanova², A.V.Poddubikov¹, N.A.Mikhailova¹

MICROBIOCENOSIS, IMMUNE SYSTEM AND HEREDITY

¹Mechnikov Research Institute of Vaccine and Sera, ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The formation of pro-/eukaryotic systems is the general biological mechanism of formation and variability of the phenotype of plants, animals, human beings under the influence of external wednesday, i.e. formation of adaptive potency conditions to external wednesday that increases the «biological status» prokaryotic structures in sustaining body health. Prominent role in the formation of the phenotype of micro media, immunological tolerance (immunological programming), as a basis for the formation of individual pro-/eukaryotic interactions in perinatal age, the dominant role of maternal influence in this process on the one hand, micro-variability due to external stress impact on the other, makes it possible to consider pro-/eukaryotic interaction as a possible mechanism of perinatal programming and epigenetics inheritance and therefore, as one possible approach for correction of chronic and congenital pathology. This points to the need to improve monitoring of the formation microbiocenosis of children, improve the methods of assessment and correction.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 2, P. 116—126

Key words: microbiocenosis, immune tolerance, epigenetics inheritance, prenatal programming, michurinskaja biology

Проблема про-/эукариотических взаимодействий привлекает внимание специалистов разных областей биологии и медицины. Практически одновременно было предложено несколько положений, в которых, как в зеркале, отразилась профессиональ-

ная принадлежность авторов: ассоциативный симбиоз [7], про-/эукариотический химеризм [22], симбиогенетика [26]. На наш взгляд, различия в сути предлагаемой терминологии если и существуют, то не носят принципиального характера.

Микробиологи, «уравнивая в правах» про- и эукариотические структуры, сформулировали положение об ассоциативном симбиозе, т.е. тесном взаимодействии двух систем, по сути, двух организмов (организма и квазиорганизма), сосуществующих в целостном организме человека (носителя) с проявлениями взаимного влияния [7].

Медиками предложено понятие о про-/эукариотическом химеризме организма человека (медицина хомоцентрична), по которому в целостном организме про- и эукариотические системы функционируют как единое целое (функциональная химера), сформулировано положение о микробиоценозе как экстракорпоральной, цитокиноподобной, негенетически наследуемой регуляторной системе организма-носителя, т.е. про-/эукариотические химеры обладают способностью воспроизводства себе подобных химер [8, 22]. Необходимо отметить, что ранее подобная система про-/эукариотических взаимодействий была показана для растений. Парадокс, но способность продуцировать гормоны растений (цитокинины и ауксины) первоначально была выявлена у сапрофитной микрофлоры, и только много позже способность продукции этих агентов была показана для самих растений. По нашему мнению, тесное функциональное взаимодействие про- и эукариотических систем в сочетании с искусственным отбором может являться основой становления сортности у растений, породности и линейности у животных. Отсюда неустойчивость породных, линейных и сортовых характеристик при половом разномножении, необходимость дополнительных усилий для их поддержания: например, формирование маточного стада для поддержания породы, создание особо благоприятных агротехнических условий при выращивании растений на семя.

Близкое положение высказано генетиками. Полагая, что фенотип целостного организма является совокупным отражением геномов как эукариот, так и прокариот, предложено понятие о симбиогеноме. «Развитие симбиозов обеспечивает формирование надорганизменных систем наследственности (симбиогеномов). Происходящее при этом развитие может быть описано в терминах эпигенетики, когда микросимбионты ... включаются в репродуктивный цикл хозяина, обеспечивая стабильное поддержание новых адаптаций ...: вновь сформированный симбиогеном приобретает свойства системы наследования благоприятных признаков [26].» Мы присоединяемся к высказанному положению, но с оговоркой. Наследуемость микросимбионтов в условиях искусственного отбора, т.е. при возникновении организмов, неспособных существовать без внешней поддержки (медицина, сельскохозяйственное животноводство и растениеводство), обеспечивает поддержание не только новых адаптаций и благоприятных признаков, но и дисадаптаций и неблагоприятных признаков: в сельском хозяйстве это повышенная продуктивность, но и повышенная уязвимость «культурных» растений и пород животных, в медицине — наследуемая склонность к возникновению патологических состояний. По нашему мнению, сельскохозяйственные модели наиболее близки к медицине как переменные (по «клиническому» проявлению) модели долгосрочного прогнозирования. Кроме того, в сельскохозяйственных моделях, также как в медицине, целью является длительное продуктивное физическое благополучие особи, в отличие от экспериментальных моделей, в которых, как правило, оценивается отвлеченный показатель с последующей, не всегда оправданной, экстраполяцией.

Под эпигенетическим наследованием (ЭН) понимают способность наследования приобретенных признаков. Полагают, что процесс связан с потенциально обратимыми изменениями в генетическом коде (метилование, ацетилирование участков ДНК), происходящих под влиянием внешних воздействий, и не затрагивает первичной структуры ДНК. Понятие ЭН тесно сопряжено с понятием о перинатальном программировании (ПП). ПП — способность адаптивной реакции организма на внешние воздействия с формированием «адаптивного фенотипа» и его сохранением на протяжении всей жизни индивида, т.е. ПП это изменение, возникающее *de novo*, а ЭН — наследование возникших изменений.

Знак равенства, который ставят авторы [26] между симбиогенетикой и эпигенетикой, предполагает еще один механизм ЭН: не изменение в геноме носителя, а из-

менения в совокупном спектре (совокупном геноме) микробиологических агентов (микробиоценоз/дисбиоз), т.е. изменения в цитокиноподобной регуляторной системе носителя. Участие микробиологических агентов в формировании фенотипа хозяина объясняет многие положения ЭН и ПП: доминирующая роль материнского наследования (микробиоценоз наследуется от матери), относительная стойкость (у индивида) и, в то же время, обратимость (в потомстве) эпигенетических изменений, адаптивная (с оговорками) роль выявляемых изменений.

Введение положений о ЭН и ПП, обобщение результатов работ по изучению наследственности в упрощенном виде позволяет разделить наследственную информацию на две категории: (1) первично неизменяемая информация и (2) первично варибельная.

К первично неизменной относятся показатели морфогенеза: любой живой организм порождает только себе подобных. Особенно внимательно, по понятным причинам, к морфогенезу относятся медики, считающие недопустимыми (как минимум настораживающими) малейшие отклонения в морфогенезе, в случае появления таковых они расцениваются как малые уродства (стигмы). Нередко очевидные стигмы сочетаются со скрытыми нарушениями морфогенеза, возможное наличие последних и вызывает особое беспокойство.

К первично варибельным, как полагают, относятся изменения обменных процессов, вызываемые внешними воздействиями в период перинатального развития индивида и направленные на адаптацию индивида к условиям внешней среды, т.е. ПП следует рассматривать как нормальный, неотъемлемый компонент становления организма человека (животных, растений), его адекватного взаимодействия с внешней средой. При этом вновь приобретенные характеристики как отражение нормальной адаптивной приспособляемости с высокой долей вероятности могут проявляться и в последующих поколениях. Влияние внешней среды на наследственную информацию со способностью ее изменения, наследуемость приобретенных изменений в настоящий момент послужило основой зарождения новой науки «эпигенетики».

Термин «эпигенетика» был предложен в середине 40-х годов XX века британским эмбриологом и морфологом К. Уолдингтоном и первоначально, по задумке автора, отражал процесс формирования из одноклеточного зародыша многоклеточного организма, состоящего из морфофункционально гетерогенных органов и клеток, т.е. отражал детерминированный (у человека не допускающий вариаций) процесс морфогенеза. Экспериментальные модели К. Уолдингтона это модели врожденных уродств, не имеющие какого-либо отношения к процессам адаптации [27]. Поэтому термин «эпигенетика» в контексте явления ПП может быть принят только при условии отсутствия более правомерной терминологии, предложенной ранее, а историю открытия и изучения ПП следует исчислять не с конца XX века, а отнести, по меньшей мере, на столетие раньше.

Нельзя утверждать, что процесс морфогенеза полностью свободен от внешних воздействий. Давно и хорошо известны уродующие эффекты радиационного излучения, химических и инфекционных агентов. Однако нельзя ставить знак равенства между травмирующим (патологическим) воздействием радиации и адаптивной (нормальной) реакцией ПП.

В отечественной литературе приходится сталкиваться с высказываниями сожаления о малом числе публикаций на русском языке по проблемам ПП и ЭН [10]. Это не совсем так. Именно отечественные авторы явились основоположниками этих направлений в биологии, опередив западную науку по животным моделям на пятьдесят, а по растительным — на сто лет. Поэтому в представленный выше перечень про-/эукариотических взаимодействий, по нашему мнению, следует включить открытые более ста лет назад И.В. Мичуриным явления «ментора», «вегетативной гибридизации» (ВГ), «воспитания» (аналог современного термина ПП), сформировавшееся в отечественном животноводстве положение о «маточном семействе», т.е. доминирующей роли материнской наследственности в формировании породных (потребительских) характеристик. Эти явления легли в основу общебиологической дисциплины «мичуринская биология», изучавшей влияние внешней среды на процессы наследования, превратившей отвлеченный тезис Ламарка в тезис-инструмент

с активным его использованием для выведения новых сортов растений и пород животных. Совокупность явлений, происходящих при этом в онтогенетически юных растительных и животных организмах, укладывается в современные понятия о ПП и ЭН.

Филогенетическая близость растительных и животных моделей как многоклеточных эукариот подтверждается структурной схожестью про-/эукариотических систем: выделение микрофлоры ризосферы и ризоплана у растений, просветной и пристеночной микрофлоры у животных соответственно; способностью перекрестной персистенции и взаимодействия: источником инфекционного заражения человека могут быть эндوفиты растений [21], хорошо известна способность микрофлоры животных синтезировать аналоги растительных гормонов. Структурно-биологическая близость растительных и животных моделей указывает на общебиологическое значение про-/эукариотических интегральных систем, что существенно повышает «биологический статус» прокариотических структур в обеспечении жизнедеятельности организма носителя, позволяет использовать растительные модели для лучшего понимания про-/эукариотических взаимодействий в организме животных, и наоборот.

Например, много споров велось и ведется вокруг проблемы ВГ (вегетативная гибридизация). Возможно ли подобное явление? Однако признание явления ПП автоматически снимает этот вопрос, положительно отвечая на него. Нередко ВГ сравнивают с трансплантацией. Но это принципиально неверно. Утверждая подобное, авторы, ориентируясь на внешнюю схожесть манипуляций, пренебрегают сутью явления. С трансплантацией передается функция органа, с утратой трансплантата, утрачивается и функция, при ВГ передается «информация». Какая «информация» может передаваться контактно?

При ВГ как методе воспитания в результате тесного контакта идет передача интересующих нас признаков (например, крупноплодность) с онтогенетически зрелого (ментор) на онтогенетически незрелый, т.е. находящийся в возрасте ПП, организм [9]. По мнению И.В. Мичурина, юный возраст реципиента — ключевое условие образования ВГ. Контактная передача информации и является сутью менторского воспитания, с разрывом контакта информация не исчезает. Используя менторские воздействия, И.В. Мичурин предложил инструмент контролируемого (фенотип ментора известен) варьирования характеристиками юного организма. В естественных условиях роль ментора (источника информации) для растений выполняют почвенно-климатические условия (экосистема), в которых случайно может оказаться семя растения, т.е. ПП это возможность адаптации к конкретным микроусловиям произрастания. Отсюда известная способность адаптации (интродукции) растений посевом семян, комплекс агротехнических приемов (воспитание) как средство фенотип модулирующих воздействий.

Какие же механизмы могут объединять столь разные, на первый взгляд, модели: питание беременных женщин, самок животных и маточных растений, грудное вскармливание (ГВ), ВГ и агротехническое воспитание семян? По нашему мнению, все эти явления объединены общим процессом формирования ассоциативного симбиоза, а метод ментора в растениеводстве не имеет принципиальных отличий от менторского воздействия кормилицы, установленного для животных и человека. ВГ в широком смысле, это модель естественного общебиологического процесса — контактной передачи наследуемой адаптивной «информации» с формированием индивидуальной экосистемы, со становлением ассоциативного симбиоза/симбиогенома.

Современный термин (явление) «перинатальное программирование» является не более чем аналогом термина (явления) «воспитание», принятого в мичуринской биологии с оговоркой: термин «ПП» — описательный, а «воспитание» — руководство к действию.

Смена моделей, терминологические изменения, недостаточное знание истории биологии порождают иллюзию приоритета.

К сожалению, своевременная недооценка работ сторонников мичуринской биологии породила методологически ошибочные (с медицинских позиций) представления, приведшие к широкому распространению так называемых «болезней цивилизации» у человека. Сельскохозяйственные животные и растения оказались подвержены

этим «болезням» задолго до человека, возникла уникальная ситуация — медицинская модель проблемы разработана раньше, чем сформировалась сама проблема. К сожалению, медики не смогли воспользоваться предоставленным шансом.

Например, признанной моделью *in vivo* ПП и ЭН является метаболический синдром, возникающий у потомства в результате неадекватного питания беременной женщины. Но роль неадекватного питания в развитии метаболического синдрома у животных была показана на пятьдесят лет раньше, чем у человека. С целью получения высокопродуктивного (рентабельного) потомства применялось и применяется избыточное питание беременных коров [28] — фетальное программирование. Такой подход с позиций современной медицины сомнителен, хотя ранее попытки делались, но оправдан с позиций сельскохозяйственного производства, поскольку за счет анаболической реакции (акселерации) увеличивает выход товарной продукции. Но «оправдан» до определенных пределов: «Животные при интенсивном ведении животноводства более восприимчивы к действию неблагоприятных факторов внешней среды. При этом высокопродуктивные животные чувствительнее к негативному действию стресс-факторов» [20]. Вслед за отечественными животноводами по этому пути пошли все производители молочной продукции, в результате основной проблемой мирового молочного животноводства стала массовая выбраковка молодых коров (срыв адаптации) в возрасте 5 — 7 лактации (7 — 9 лет), т.е. при выходе на пик продуктивности.

Микробиоценоз как наследуемый признак. Микробиоценозы естественных полостей человека, с определенными оговорками, можно рассматривать как (1) фактор внешней среды (фактор внутренней экологии), (2) «наследуемый» признак (микробиоценоз новорожденного формируется под воздействием микробиоценозов ближайшего окружения, прежде всего матери) [11, 16, 17]. При этом ряд данных позволяет предположить, что свойства микробиоценоза как «унаследованного признака» сохраняются на протяжении всей жизни индивида и проявляют себя в формировании патологии всех возрастных групп: «...нет ни одного биохимического процесса, ни одной функции живых организмов, которые бы осуществлялись без прямого или опосредованного участия в них симбиотических микроорганизмов[29]».

Дуализм микробиоценоза как фактора внешней среды и фактора внутренней экологии обеспечивает возможность мобильности человека и животных, их высокую адаптивную способность к различным условиям внешней среды (человек носит «свою экологию» с собой), а наследуемость микробиоценоза, его участие в реализации различных функций организма позволяет рассматривать микробиоценоз как фактор ПП и ЭН.

Признанной системой взаимодействия макроорганизма и микробиоценозов является симбиоз. Однако симбиотическая система взаимоотношений сложилась не одномоментно, а является результатом длительного периода естественного отбора, в процессе которого микробиологические ассоциации, обладающие повышенной паразитарной активностью, естественным образом исключались из-за ускоренного разрушения среды обитания — гибели хозяина. В XX столетии это соотношение было в значительной степени нарушено по многим объективным и субъективным причинам. Не последнюю роль в этом процессе сыграли ошибочные медицинские направления: недооценка роли грудного вскармливания как физиологического фактора противoinфекционной защиты и протектора формирования нормальных микробиоценозов [13], раздельное содержание мать-ребенок в роддомах, увлечение заменителями грудного молока и пр. По данным литературы в настоящий момент искусственное вскармливание (ИВ) рассматривается как фактор риска развития язвенного колита, болезни Крона [37], сахарного диабета 1 типа [38, 39], аллергической патологии [16], структурно-функциональных изменений щитовидной железы [33] и нарушений нервно-психического развития у детей 1 года жизни [18]. Несомненно, что со временем этот перечень будет только расширяться.

Эти обстоятельства послужили причиной искажения биологических взаимоотношений мать-ребенок, усилению случайного (часто негативного) [12] компонента в формировании микробиоценозов естественных полостей. Следствием чего, явилась широкая распространенность состояния дисбактериоза, выявляемость которого у детей первого года жизни по разным данным составляет от 80 до 100%.

Важные параллели прослеживаются при сопоставлении времени возникновения определенных медико-социальных явлений и доминирующей на конкретном отрезке времени медицинской политики. На 50-е годы прошлого века пришелся бурный рост индустрии производства антибиотиков и широкого их применения в клинике, сделаны первые попытки широкомасштабного применения продуктов, позволяющих отказаться от естественного вскармливания, т.е. введение двух факторов, оказывающих наибольшее воздействие на эндогенные экосистемы.

К этому же периоду относится возникновение тезиса о пользе искусственного вскармливания. Основанием для выдвижения этого тезиса послужили клинические наблюдения, показавшие, что дети раннего возраста, как и сельскохозяйственные животные, находящиеся на ИВ, быстрее своих сверстников прибавляют в массовых показателях. Поэтому не случайно в 60 — 70-е годы XX столетия формируется такое явление подросткового возраста как акселерация.

Потребовалось сорок лет для доказательства пагубности этого тезиса. Дальнейшие более пристальные наблюдения показали, что опережение сроков развития у детей с ИВ во многих случаях сменяется его отставанием с повышением частоты острой и хронической патологии [24].

Подобное явление наблюдали и у детей с хронической патологией, что позволяет предполагать наличие дисбиоза как предрасполагающего фактора. Было отмечено, что на момент манифестации заболевания дети этой группы, как правило, опережают своих здоровых сверстников по показателям физического развития [4], которое по мере прогрессирования патологического процесса сменяется отставанием.

Вероятно, в приведенных ситуациях мы наблюдаем закономерную активацию анаболических механизмов как проявления попытки компенсировать негативные последствия патологического процесса, т.е. опережение физического (психофизического) развития является отражением скрытого (компенсированного) этапа патологического процесса, который с высокой вероятностью может вылиться в развернутое заболевание. Поэтому закономерно, что нездоровое поколение 60 — 70-х годов стало родителями большого поколения 90 — 2000-х.

Чем же обусловлено влияние матери, кормилицы, ГВ на становление обменных процессов ребенка, что может передаваться ребенку через контакт с матерью или кормилицей? Ответить на этот вопрос только с доминирующих позиций нутрициологии, традиционного понимания ПП или ЭН обменных процессов не представляется возможным.

Наиболее обсуждаемой моделью ПП и ЭН у человека является метаболический синдром. С одной стороны, убедительно показано, что метаболический синдром может формироваться *de novo* при нарушении внутриутробного питания (фетальное программирование) [10], наследоваться от матерей (ЭН) [34, 35], а с другой, оказалось, что негативные проявления метаболического синдрома (как и многих других состояний) нивелируются дисбиозом корректирующей терапией [5, 36]. За счет чего же это происходит? За счет гипоталамического и/или эпигенетического «перепрограммирования», только уже в зрелом возрасте? Маловероятно.

Таким образом, микробиоценоз (дисбиоз) как стабильный показатель, возникающий *de novo* и вызывающий стойкие изменения обменных процессов, можно рассматривать как еще один из возможных механизмов ПП, а способность передаваться по наследству — как фактор ЭН и его ведущей роли (в противовес положению о массовых генетических мутациях) в росте хронической патологии у детей.

Микробиоценоз матери оказывает влияние на состояние здоровья ребенка не только после рождения, но и в период беременности. Очевидно, что токсикоинфекционный процесс будет сопровождаться повышенным дистрофическим воздействием на плод с рождением заведомо ослабленного ребенка [12]. Многочисленные эпидемиологические наблюдения выявили взаимосвязь между формированием синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и склонностью к развитию метаболического синдрома, аллергического процесса, остеопороза и пр. В настоящий момент ЗВУР рассматривается как одно из проявлений феномена фетального программирования [19]. В своей практике мы замечали важную особенность: у некоторых женщин на фоне беременности резко ухудшаются показатели кишечного микробио-

ценоза с самопроизвольной положительной динамикой через 2 — 4 месяца после родов. Это является причиной, по которой не всегда удается проследить роль микробиоценоза матери в формировании кишечного дисбиоза у детей при ретроспективном обследовании. Состояние материнского микробиоценоза как возможный источник инфицирования необходимо учитывать и при коррекции дисбактериоза у детей [6].

В настоящий момент активно обсуждается концепция генетической детерминированности заболеваний. Однако многие фактические данные, полученные при наблюдении за больными, не укладываются в узкие рамки генетической концепции, что послужило основой для выдвигания тезиса о лимитирующем действии факторов внешней среды на развитие врожденного патологического процесса [14, 25]. Таким разрешающим фактором внешней среды может выступать персистирующий инфекционный агент [32, 40], в том числе, можно предположить, компоненты микробиологических систем естественных полостей организма либо микробиоценоза в целом. При этом роль процессов горизонтального наследования и связанных с этим вторичных иммунологических нарушений в развитии наследственной патологии может быть более велика, чем это предполагается в настоящий момент, а ранний период формирования заставляет внимательнее рассмотреть вопрос о возможной этиологической роли дисбактериоза в манифестации хронической неинфекционной (или неинфекционной?), патологии.

Иммунологическое программирование. С иммунологических позиций процесс формирования кишечного микробиоценоза как состояния предрасположенности к тому или иному микробиологическому носительству начинается задолго до рождения ребенка, и начинается он с процесса формирования иммунологической толерантности [30], т.е. снижения ответственности иммунной системы плода, а в последующем новорожденного на микробиологические агенты, персистирующие в организме матери [8].

Вопрос о проницаемости плаценты для микроорганизмов, персистирующих в организме матери, практически не стоит. Способность большинства (по крайней мере) микроорганизмов к внутриклеточному паразитированию, с одной стороны, а с другой, феномен химеризма плода и новорожденных (проникновение клеток матери в организм плода, и наоборот) снимает вопрос — был ли контакт иммунной системы плода с микробиологическими агентами или нет, ответ только один — был. Примечательно, что при осложненной беременности феномен химеризма более выражен [23].

Формирование состояния толерантности возможно и после рождения ребенка. Наиболее опасным в этом отношении является неонатальный период [30], т.е. период постнатального программирования, отсюда неоднократно отмеченная в литературе роль полноценного ГВ как фактора долгосрочного поддержания физического благополучия индивида.

Иммунологическая толерантность неизбежно приводит к ослаблению барьерной и детоксицирующей функции по отношению к толерогену как следствие к изменению соотношения детоксикация/токсигенность в пользу относительного повышения токсигенности даже для слабовирулентных (условно патогенных) агентов с повышением их этиопатогенетической значимости.

Таким образом, иммунологическая толерантность (иммунологическое программирование в терминах ПП и ЭН), порождая условия для микробиологического паразитирования, протекающего в состоянии иммунологической (воспалительной) ареактивности, может породить иллюзию генетической обусловленности (предрасположенности) того или иного заболевания.

По нашему мнению, стабильные про-/эукариотические интегральные системы и иммунологическая толерантность (система «свой-чужой») могут являться основой ПП и ЭН. Формирование системы «свой-чужой» — та поддержка, которую оказывает макроорганизм «своей» микрофлоре, крайне затрудняет коррекцию дисбиоза, делает достижение стойкого результата, с позиций сегодняшних знаний и умений, практически невозможным. Это обстоятельство диктует необходимость повышенного внимания к профилактике дисбиоза, проводимой на этапах его становления.

ПП условно, по моменту рождения, делят на два этапа: внутриутробное (феталь-

ное) и постнатальное программирование. Также в два этапа происходит становление микробиоценоза. За «основу» берется микробиоценоз матери (отсюда доминирующая роль материнского начала в ЭН) как структуры, «положительно зарекомендовавшей себя» в обеспечении жизнеспособности носителя (производителя). На втором этапе происходит как бы «доработка» этого процесса с учетом иных внешних воздействий. Понятно, что чем более сбалансирована интегральная структура материнского организма, тем более устойчива (адаптивна) система мать/плод к внешним воздействиям (инфекционным, алиментарным, психоэмоциональным), тем менее плод подвержен внешним воздействиям. Это положение указывает на необходимость контроля становления микробиоценоза плода, начиная с внутриутробного развития (контроль и профилактика дисбиоза у беременных), и объясняет большую устойчивость одних человеческих популяций (как более сохранных) по сравнению с другими на негативные внешние воздействия. Например, резкое увеличение метаболического синдрома среди рожденных во время второй мировой войны в Бельгии (голод матерей), но отсутствие подобного негативного эффекта среди рожденных в блокадном Ленинграде [10].

Этот тезис находит косвенное подтверждение в литературе. Показано, что неонатальные заболевания увеличивают риск развития сахарного диабета 1 типа [39]. Напротив, ГВ, являясь в какой-то степени средством «заместительной противинфекционной иммунотерапии» и протектором становления иммунореактивности в раннем возрасте, фактором формирования эндогенных микробиологических систем, способно оказывать заметное позитивное влияние на формирование клинической картины как приобретенного [16, 18, 33, 37 — 39], так и наследственного патологического процесса.

Результаты работ, выполненных в 80 — 90 годы ХХ века, послужили основанием для развертывания активной пропаганды ГВ на современном этапе. Однако оказалось, что в настоящее время проблема ГВ не столь проста и однозначна. В работах последних лет было проведено прямое сравнение роли ГВ и ИВ на физическое развитие детей: в возрасте 6 месяцев различия были незначительны, в возрасте одного года различий выявлено не было [1]. К концу первого полугодия отставание в нервно-психическом развитии у детей на ГВ отмечалось в 19,8% случаев, при смешанном и ИВ в 33% и 31% соответственно. К двум годам отставание нервно-психического развития постепенно нивелировалось вне зависимости от вида вскармливания [1]. Подобная закономерность прослеживается и по формированию микробиоценоза. «Анализ микрофлоры кишечника детей грудного возраста выявил микробиологические нарушения различной степени у всех обследованных вне зависимости от вскармливания. В подавляющем большинстве (85,4±1%) отмечена II и III степени микробиологических нарушений.» В возрасте трех месяцев недостаток или отсутствие бифидофлоры отмечались у 73,6% детей, находящихся на ГВ и 80,1% на ИВ. К возрасту одного года ситуация несколько улучшалась и составляла 25,1% у детей на смешанном вскармливании и 63,3% на ИВ [2].

Обращаем внимание, что в представленных работах не было выявлено существенных различий в физическом развитии и показателях микробиоценоза у детей, находящихся на ИВ и ГВ, т.е. положительное протективное влияние ГВ на становление этих показателей в разных возрастных группах либо сглажено, либо практически отсутствует.

Таким образом, в последние годы наметилась негативная тенденция: снижение положительного протективного эффекта ГВ на формирование нормального микробиоценоза и здоровья детей первого года жизни. Это не значит, что протективный эффект отсутствует как таковой, но в связи с изменением состояния матерей в популяции (дисбиоз беременных и кормилиц) положительный вектор сменяется отрицательным. Есть основания полагать, что при сохранении существующего положения, тенденция будет только нарастать, а отдаленные последствия этого процесса будут принимать все более пагубный характер.

К сожалению, должной оценки эти наблюдения не получили, а они очень важны, поскольку указывают на принципиальное изменение ситуации. В 50 — 60 годах ХХ века дисбактериоз был относительно редким явлением, в большинстве случаев фор-

мировался *de novo*, а потому легче поддавался коррекции. В настоящий момент преобладает врожденный (унаследованный от матери) дисбиоз — состояние устойчивое, даже длительное использование средств коррекции дает только временное улучшение. Кроме того, источником грудного молока для ребенка является мать, часто компрометирующая по данному показателю. Можно задаться вопросом: способна ли компрометирующая мать (кормилица) выкормить здорового ребенка? Безусловно, нет. Это хорошо знали наши предшественники и широко использовали метод смены кормилицы для реабилитации (профилактики) детей, рожденных компрометированными матерями — сто лет назад кормилицы в привилегированных семьях имели не только социальное, но и медицинское значение.

Опыт (ныне забытый) медицинских наблюдений, достаточно многочисленные наблюдения на животных показали, что физическое благополучие, становление особенностей обменных процессов молодой особи зависят не только от того, чем вскармливала, но и от того, кто вскармливал, т.е. от состояния здоровья, особенностей обменных процессов матери (кормилицы). Например, закономерное влияние кормилицы на становление обменных процессов сосунка использовалось в животноводстве для выведения новых пород: в работах проводимых в 50 — 60-е годы XX века на базе опытного хозяйства АН СССР «Горки Ленинские» показано влияние жирномолочной коровы-кормилицы на становление уровня жирномолочности (т.е. изменение липидного обмена) у воспитуемой телки, с последующим отбором по интересующему признаку и формированием маточного стада как основы будущей породы [3]. Правомерность полученных результатов была подтверждена в более поздних наблюдениях. Например, смена кормилиц у крысят линии НИСАГ, склонных к наследственной артериальной гипертензии, на Вистар в последующем задерживает формирование ультраструктурных гистологических нарушений в миокарде [15], способствует смягчению эндокринных нарушений [31]. Таким образом, смена кормилицы (донорское молоко) может быть использована для профилактики и коррекции врожденных и наследственных состояний, но контроль за состоянием здоровья женщин-доноров должен быть усилен, поскольку использование молока от компрометированных доноров может иметь негативные последствия.

При ГВ, в результате близкого физического контакта, помимо передачи нутриентов происходит передача «информации», влияющей на становление обменных процессов индивида, определяющей характер его адаптивных реакций на протяжении всей жизни. Собственно тот же процесс происходит при ВГ у растений, при которой роль «кормилицы» (источника информации) выполняет ментор, т.е. онтогенетически зрелая особь с известными (желательными, как жирномолочность у коров) фенотипическими характеристиками. То же происходит у семян растений при изменении агрофона: бедный агротехнический фон (буквально «земля-кормилица») повышает (воспитывает) зимостойкость, богатый понижает ее, но богатый фон повышает «культурность» получаемых растений. Понятно, что «богатый агрофон» богат не только по нутриентам, но и по количеству и разнообразию микрофлоры. Отсюда предложенный И.В. Мичуриным двухэтапный подход воспитания семян.

Продолжать перечисление параллелей можно до бесконечности, приводя их мы хотим в очередной раз подчеркнуть общебиологический характер становления про-/эукариотических интегральных систем, колоссальную роль микросимбионтов в становлении фенотипа и поддержании физического благополучия носителя.

Приведенные соображения заставляют внимательнее присмотреться к микробиоценозу как к наследуемому фактору, определяющему физическое благополучие индивида, способному приводить (дисбиоз) к стойкому дисметаболизирующему (программирующему, стрессирующему) воздействию на организм носителя, поскольку такой подход порождает еще одно возможное направление для профилактики и коррекции патологических состояний.

Поэтому нам кажется оправданной необходимость сосредоточения дополнительных усилий для решения проблемы дисбиоза у человека. Разрабатываемый комплекс мер должен учитывать все возрастные категории, начиная от момента закладки микробиоценоза у плода и новорожденного до коррекции возрастного дисбиоза у лиц зрелого возраста. Необходимы меры по оздоровлению девочек и женщин детородного

возраста, ревизия критериев отбора женщин-доноров грудного молока, разработка эффективных средств и методов профилактики и коррекции дисбиоза, развитие идеологии и методологии проблемы как первоосновы практических шагов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абольян Л.В., Бердикова Т.К., Ломовских В.Е., Врублевская Е.Ю., Ерохина С.А., Паршина Л.М., Жилиева Т.Д., Малеванная Т.В., Полищук Н.П., Яковлева Т.Н. Значение исключительно грудного вскармливания для здоровья, физического и нервно-психического развития детей первого года жизни (на примере г. Волгоград). Педиатрия. 2005, 5: 53-57.
2. Алексанина Н.В., Твердохлебова Т.И. Динамика параметров микробиоценоза кишечника детей на протяжении первого года жизни в зависимости от характера вскармливания. Педиатрия. 2016, 95 (1): 156-157.
3. Беляев Д.К. О некоторых философских вопросах генетики. Новосибирск, 1965. http://www.philosophy.nsc.ru/journals/philscience/5_99/09_belyaev.htm.
4. Бойчук Е.Б., Ровда Ю.И., Тарасова О.Л., Блинова Н.Г., Подгорный А.Н., Ижмева Л.Н., Трофимов А.Ф. Темпы полового созревания и особенности функционального состояния нервной системы подростков с диффузным увеличением щитовидной железы. Педиатрия. 2000, 6: 59-61.
5. Бондаренко В.М., Малеев В.В., Лиходед В.Г. Кишечная микрофлора, ожирение и диабет 2 типа. Журн. микробиол. 2014, 3: 42-49.
6. Братонова М.З., Левин В.С., Крикунов В.П., Шибалкин В.Д. Болезнь Рейтера — этиология. Ревматология. 1983, 2: 62-65.
7. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., Черкасов С.В. Ассоциативный симбиоз. Екатеринбург, УрО РАН, 2007.
8. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Стенина М.А. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс. Журн. микробиол. 2005, 2: 89-92.
9. Глущенко И.Е. Вегетативная гибридизация растений. М., ОГИЗ-СЕЛЬХОЗГИЗ, 1948.
10. Гржибовский А.М., Бигрен Л.О., Теддер Ю.Р. Внутриутробное программирование хронических заболеваний взрослых. Экология человека. 2003, 5: 14-22.
11. Дешекина М.Ф., Коршунов В.М., Демин В.Ф., Холодова И.Н., Чернова Н.Д. Изучение формирования микрофлоры кишечника у новорожденных детей при совместном и раздельном пребывании с матерью. Педиатрия. 1990, 1: 13-17.
12. Дмитриева Н.В., Козлова В.В., Ткаченко Т.Г., Арнич Т.Р. Роль социальных и медицинских факторов в заболеваемости новорожденных. Вопр. охр. мат. и дет. 1991, 1: 3-7.
13. Елизарова И.П., Разумовская И.Н., Прозоровская К.Н., Тихонова И.С., Соколова З.П., Матвеева Н.К., Кудинова Т.И. Результаты изучения раннего грудного вскармливания новорожденных. Педиатрия 1984, 12: 10-13.
14. Иванов В.П. О роли наследственности и среды в проявлении неспецифической патологии детского возраста. Педиатрия. 1987, 10: 48-51.
15. Коростышевская И.М., Максимов В.Ф., Маркель А.Л., Филюшина Е.Е., Шмерлинг М.Д., Якобсон Г.С. Особенности строения миокарда у крыс с наследственной гипертензией, вскормленных нормотензивными самками. Булл. экспер. биол. 2001, 132 (9): 330-332.
16. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микробиологические и иммунные нарушения у детей. М., 1991.
17. Микельсаар М.Э., Кудрявцева Г.П., Сепп Э.В. Обсеменение новорожденных анаэробными и аэробными микроорганизмами в родильном доме. Вопр. охр. мат. дет. 1988, 3: 72.
18. Михеева И.Г., Курасова О.Б., Краснолобова С.А., Хачатрян Л.Г., Верещагина Т.Г., Ключник Т.П. Влияние грудного вскармливания на нервно-психическое развитие детей первого года жизни. Педиатрия 2003, 6: 83-85.
19. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития. Пробл. эндокринол. 2010, 56 (6): 32-40.
20. Ноздрин Г.А., Иванова А.В. Теоретические и практические основы применения пробиотиков на основе бацилл в ветеринарии. Вестник НГАУ. 2011, 21 (5): 87-95.

21. Пушкарева В.И., Ермолаева С.А., Гиндбург А.Л. Роль техногенных и биологических факторов в распространении бактериальных инфекций пищевого происхождения. Журн. микробиол., 2014, 5: 111-118.
22. Розанова Г.Н., Воеводин Д.А. Случай эффективного использования пробиотиков в комплексной терапии тяжелой формы сахарного диабета 1-го типа при кишечном дисбактериозе. Клин. мед. 2008, 86 (1): 67-68.
23. Румянцев А.Г., Мареева Ю.М. Материнский микрохимеризм и его клиническое значение. Педиатрия, 2011, 90 (4): 6-11.
24. Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В., Конь И.Я. Сравнительная оценка состояния здоровья детей в раннем возрасте в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни. Педиатрия, 2001 3: 72-76.
25. Старкова Н.Т. (ред.). Руководство по клинической эндокринологии. Спб, Питер Пресс, 1996.
26. Тихонович И.А., Проворов Н.А. Эпигенетика экологических ниш. Эколог. ген. 2010, 8 (4): 30-38.
27. Уоддингтон К. Морфогенез и генетика. М., Мир, 1964.
28. Шаумян В.А. О положении в биологической науке. Стенографический отчет сессии ВАСХНИЛ 31 июля — 7 августа 1948 г. М., ОГИЗ-СЕЛЬХОЗГИЗ, 1948.
29. Шендоров Б.А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследования. Вестник РАМН. 2005, 12: 13-17.
30. Фонталин Л.Н., Певницкий Л.А. Иммунологическая толерантность. М., Медицина, 1978.
31. Якобсон Г.С., Антонов А.Р., Маркель А.Л., Амстиславский С.Я., Таранов А.Г., Якобсон М.Г. Влияние вскармливания гипертензивных крыс линии НИСАГ нормотензивными самками Вистар на развитие гипертензивного статуса. Бюлл. exper. биол. 2001, 132 (8): 145-148.
32. Asari S., Amino N., Horikawa M., Miyai K. Incidences of antibodies to *Yersinia enterocolitica*: high incidence of serotype 05 in autoimmune thyroid diseases in Japan. Endocrinol. Japan. 1989, 36 (3): 381-386.
33. Bohles H., Aschenbrenner M., Roth M. et al. Development of thyroid gland volume during the first three months of life in breast-fed versus iodine-free formula-fed infants. Clin. Invest. 1993, 71: 13-20.
34. Ekoe J.-M., Thomas F., Balkau B. et al. Effect of maternal diabetes on the pattern of selected insulin resistance syndrome parameters in normal glucose tolerant subjects of two algonquin Indian communities in Quebec. Diabetes Care. 1996, 19 (8): 822-826.
35. Groop L., Forsblom C., Lehtovirta M. et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study): Evidence for sex-specific parental effects. Diabetes. 1996, 45 (11): 1585-1593.
36. Honda K., Moto M., Uchida N. et al. Anti-diabetic effects of lactic acid bacteria in normal and type 2 diabetic mice. J. Clin. Biochem. Nutr. 2012, 51 (2): 96-101.
37. Koletzko S., Sherman P., Corey M. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. Br. Med. J. 1989, 298: 1617-1618.
38. Mayer E.J., Hamman R.F., Gay E.C. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. Diabetes. 1988, 37 (12): 1625-1632.
39. McKinney P.A., Parslow R., Gurney K.A. et al. Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes: A case-control study in Yorkshire, UK. Diabetes Care. 1999, 22 (6): 928-932.
40. Tomer Y., Davies T.F. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. Endocrine Rev. 1993, 14: 107-120.

Поступила 29.11.16

Контактная информация: Воеводин Дмитрий Анатольевич, к.м.н.,
105064, Москва, М. Казенный пер., 5А, р.т. (495)917-87-41