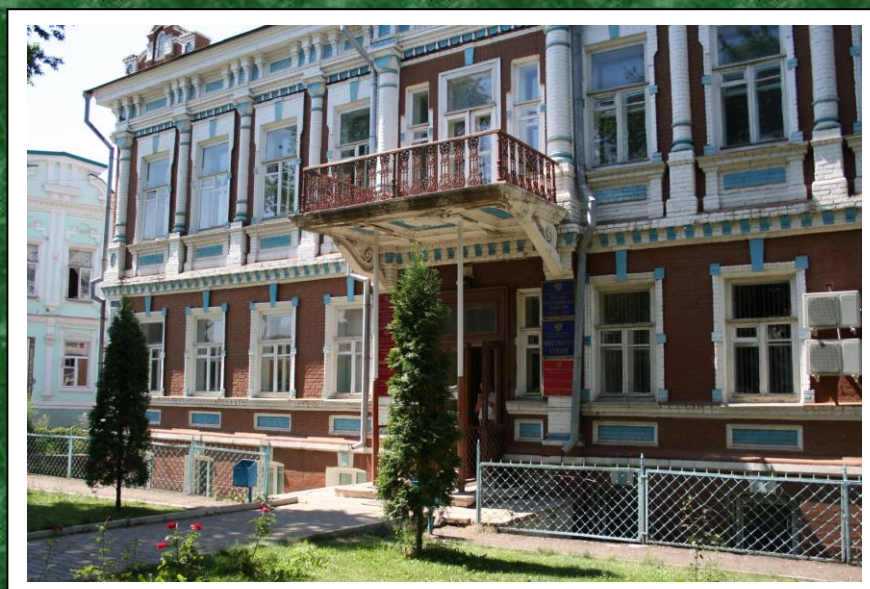


ISSN 2304-9081

Учредители:
Уральское отделение РАН
Оренбургский научный центр УрО РАН

Бюллетень
Оренбургского научного центра
УрО РАН
(электронный журнал)



2012 * № 3

On-line версия журнала на сайте
<http://www.elmag.uran.ru>

© В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед, 2012

УДК 579.61

В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед

РОЛЬ ЭНДОТОКСИНА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Представлены современные данные о взаимодействии нормальной микрофлоры кишечника с Toll-подобными образраспознающими рецепторами. Эти рецепторы распознают нормальную микрофлору кишечника в физиологических условиях, и это взаимодействие необходимо для поддержания гомеостаза и репарации повреждений кишечника, для индукции синтеза цитопротективных белков теплового шока. В качестве побочного эффекта взаимодействия ЛПС с образраспознающими рецепторами при хронической персистентной эндотоксинемии могут развиваться патологические изменения органов и тканей различной локализации.

Ключевые слова: комменсальная микрофлора, ЛПС, образраспознающие рецепторы, цитопротекторные белки

V.M. Bondarenko, V.G. Likhoded

ROLE OF INTESTINAL MICROFLORA ENDOTOXIN IN HUMAN PHYSIOGY AND PATHOLOGY

Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Novel materials about recognition of commensal microflora by pattern recognition receptors are presented. This recognition in physiology state is required for intestinal homeostasis and reparation, also for induction of cytoprotective heat proteins synthesis. During chronic persistence endotoxemia the polyorganic lesions can occure as site effect of TLR reactions with their ligands.

Key words: commensal microflora, lipopolysaccharide, Toll-like receptors, cytoprotective proteins

Хорошо известна огромная функциональная активность микрофлоры кишечника, которая участвует в регуляции многих физиологических и иммунных реакций. Особый вклад в формирование новых представлений о роли грамположительных и грамотрицательных представителей нормальной кишечной микрофлоры внесли результаты изучения так называемых образраспознающих рецепторов, в частности, Toll-like рецепторов (TLR). Относительно подробные сведения об этих рецепторах приведены в ряде обзоров [1-4]. В данной про-

блемной статье дан анализ наиболее важных эффектов взаимодействия микроорганизмов с TLR и клетками эпителия и эндотелия, моноцитами, макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами и дендритными клетками, первыми вступающими в контакт с чужеродными агентами. Совокупность различных TLR в комплексе с другими рецепторами и структурами обеспечивает распознавание целого ряда консервативных структур микроорганизмов и вирусов, таких как липополисахарид (ЛПС), пептидогликан, липопептиды и липотейхоевые кислоты, флагеллин, бактериальная и вирусная ДНК, вирусная двухцепочечная РНК. Распознавание этих лигандов ведет к запуску целого каскада реакций, которые через адаптор MyD88 активируют транскрипционный ядерный фактор NF- κ B. Этот фактор связывается с промоторными участками ряда генов, обеспечивает их экспрессию и синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМК-СФ), интерферона-гамма (ИФ- γ), адгезивных молекул межклеточного взаимодействия, острофазных белков, в том числе амилоидного белка, цитопротективных белков теплового шока, антибактериальных пептидов и других биоактивных соединений.

Основной функцией этих соединений является обеспечение реакций врожденного иммунитета. Однако функции TLR и микрофлоры этим не ограничиваются. Как показали экспериментальные исследования [5], взаимодействие кишечной микрофлоры с TLR в физиологических условиях необходимо также для поддержания гомеостаза кишечника. Реакции, запускаемые взаимодействием микрофлоры и TLR, оказались нужны для репарации повреждений кишечного эпителия, вызванных пероральным введением декстрансульфата натрия. Частичную защиту от действия повреждающего агента обеспечивали сигналы от TLR4 и TLR2, которые распознают, соответственно, ЛПС и пептидогликан, а также другие компоненты грамположительных бактерий. В другой работе [6] показано, что защиту от повреждающего действия индуцировали сигналы от TLR9 после распознавания метилированных участков ДНК лактобацилл. По заключению авторов приведенных выше исследований, рецепторы TLR, взаимодействуя с лигандами кишечной микрофлоры, осуществляют, по крайней мере, две функции: защиту от инфекции и поддержание тканевого гомеостаза.

Вместе с тем компоненты кишечной микрофлоры могут вызывать и патологические реакции. В этом плане наиболее изучен ЛПС, который широко известен в научной литературе под названием эндотоксина. Он входит в состав внешней мембраны бактерий и в отличие от бактериальных экзотоксинов выходит во внешнюю среду при деструкции клеток. Иммуномодулирующей группой ЛПС является липид А, который практически одинаков (консервативен) у энтеробактерий и большинства других грамотрицательных бактерий [14].

Биологическую активность ЛПС обуславливает в основном липид А. При введении эндотоксина проявляются следующие биологические эффекты: активация лейкоцитов и макрофагов, клеток эндотелия и гладких мышц; стимуляция продукции интерферона, провоспалительных цитокинов, антагониста глюкокортикоидов; активация синтеза белков острой фазы, в том числе амилоидного белка и белков теплового шока; митогенный эффект; активация миелопоэза; поликлональная активация В-клеток; подавление тканевого дыхания; развитие гиперлипидемии; активация системы комплемента; активация тромбоцитов и факторов свертывания крови; апоптоз; местный и генерализованный феномен Шварцмана; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; эндотоксиновый шок и острая полиорганная недостаточность. Все эти эффекты обусловлены взаимодействием ЛПС с рецептором TLR4, который распознает эндотоксин в кооперации с внеклеточными белками MD2, CD14 и LBP (LPS binding protein).

Эффекты действия эндотоксина зависят, прежде всего, от его концентрации. Умеренная активация клеток и систем при низких дозах эндотоксина с увеличением его концентрации переходит в гиперактивацию, которая сопровождается усиленной продукцией ряда медиаторов, усиленной активацией системы комплемента и факторов свертывания крови, что может приводить к развитию таких грозных осложнений как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, эндотоксиновый шок и острая полиорганная недостаточность. Такая ситуация, в частности, может иметь место при генерализованных инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, например, при брюшном тифе, менингите или при так называемом грамотрицательном сепсисе. При этих заболеваниях тяжесть патологического процесса обусловлена в значительной мере действием эндотоксина.

Вместе с тем, необходимо отметить, что значимость эндотоксина отнюдь не ограничивается лишь его ролью при инфекционных заболеваниях. Проникновение эндотоксина в кровотоки наблюдается довольно часто. Это встречается при нарушениях функций кишечного барьера, при поражениях печени, при травмах, ожогах, оперативных вмешательствах, при стрессовых ситуациях, при различных патологических процессах [7-11]. Важную роль при этом играют дисбактериозы, которые встречаются очень часто и сопровождаются развитием эндотоксинемии [12]. Факт высокой частоты проникновения эндотоксина в кровотоки подтверждается данными о том, что на поверхности около 3% полиморфноядерных лейкоцитов здоровых людей обнаруживается ЛПС, связанный с Fc-рецепторами. Параллельно может наблюдаться угнетение клеточного (лейкоцитарного) и гуморального (титры антител к Re-гликолипиду) антиэндотоксинового иммунитета [13,14]. При этом нужно отметить, что наличие антител, нейтрализующих эндотоксин, свидетельствует о том, что макроорганизм ранее уже встречался с ЛПС. Обследование более 1000 здоровых доноров крови показало, что у отдельных лиц титры антител к R-кору ЛПС могут различаться более чем в 300 раз [15]. Это свидетельствует о том, что интенсивность поступления ЛПС в кровотоки у разных людей может существенно различаться.

Интерес к роли ЛПС в патологии человека значительно вырос после появления целого ряда публикаций о его участии в патогенезе атеросклероза. Эти сведения приведены в нашем обзоре [16]. В экспериментах, в клинических и генетических исследованиях показано, что ЛПС является, по крайней мере, одним из факторов, индуцирующих развитие атеросклероза. Согласно предложенной нами рецепторной теории атеросклероза формирование атеросклеротических бляшек является побочным эффектом реакций, индуцированных взаимодействием TLR с ЛПС и, возможно, некоторыми другими агентами [17].

Таким образом, эндотоксин кишечной микрофлоры принимает активное участие в физиологии и патологии человека. Такая двойственная роль эндотоксина нашла свое оригинальное отражение в работах М.Ю. Яковлева, который предложил так называемую «эндотоксиновую теорию физиологии и патологии человека», в которой эндотоксину отводится особая ключевая роль [18, 19]. Автор полагает, что эндотоксин является «экзогормоном», важнейшим облигатным фактором гомеостаза, необходимым для поддержания физиологического тонуса иммунной системы, что макроорганизм нуждается в эндотоксине, при-

чем, особенно, нуждается печень, которая «потребляет» 95% поступающего в организм эндотоксина, что эндотоксин является универсальным патогенетическим фактором, реализация которого в ту или иную нозологическую форму заболевания зависит от конституциональной или приобретенной предрасположенности. Все эти утверждения вызывают принципиальные возражения. Да, эндотоксин активирует функции врожденной иммунной системы, взаимодействуя с TLR4, но, такое же действие оказывают многие микробные лиганды, распознаваемые другими TLR. Эндотоксин не всегда присутствует в кровотоке, о чем свидетельствуют результаты применения нового высоко чувствительного способа обнаружения эндотоксинов путем использования спектра частот электромагнитных излучений гликолипида хемотипаRe [20]. Присутствие или отсутствие эндотоксина в кровотоке зависит от возраста и состояния здоровья людей. Функции печени заключаются не в потреблении, а в детоксикации эндотоксина, и развитие эндотоксинемии напрямую зависит от несостоятельности печеночного барьера. На наш взгляд, абсолютно надуман введенный автором термин «эндотоксиновая недостаточность». В экспериментах с безмикробными животными гомеостаз кишечника и репарацию повреждений кишечного эпителия обеспечивали реакции TLR с липотейхоевой кислотой или с неметиловыми структурами ДНК лактобацилл в отсутствие эндотоксина [5, 6]. Наконец, эндотоксин может отягощать течение многих заболеваний, в том числе вирусных, бактериальных и других, но возникновение той или иной нозологической формы зависит не от эндотоксина, а от экологического фактора.

Анализ совокупности имеющихся данных показывает, что компоненты грамотрицательных и грамположительных бактерий кишечной микрофлоры могут играть важную роль в физиологии и патологии макроорганизма. Эндотоксин является одним из этих компонентов, возможно, самым активным. Поэтому показатели эндотоксинемии целесообразно использовать для оценки состояния здоровья пациентов.

Литература.

1. *Medzhitov R.* Toll-like receptors and innate immunity // *Nat.Rev.Immunol.* 2001. Vol.1: 143-145.
2. *Ковальчук Л.В., Хорева Р.В., Варивода А.С.* Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии // *Журн. микробиол.*, 2005. №4: 96-104.

3. Хаитов Р.М., Пащенко М.В., Пинегин Б.В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете // Иммунология. 2009. №1: 66-76.
4. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Взаимодействие кишечной микрофлоры с Toll-подобными рецепторами в норме и патологии // Иммунология. 2009. №5: 317-320.
5. Rakoff-Wahoum S., Paglino J., Esmali-Varzaeh F., Edberg S. and Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis// Cell. 2004. Vol. 118 (2): 229-241.
6. Rachmilevitz D., Katakura K., Karmeli F., Havashi T., Reinus K., Rudanske B., Akira S., Takeda K., Lee J., Takavashi K., Raz E. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effect of probiotics murine experimental colitis // Gastroenterol. 2004. Vol. 126 (2): 520-528.
7. Fink M.P., Mythen M.G. The role of gut-derived endotoxin in pathogenesis of multiple organ dysfunction // Endotoxin in health and disease. Bradeetal. (ed.). N.Y.Basel. 1999: 854-864.
8. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления// Журн. сердечной недостаточности. 2003. Т.4. №5: 256-260.
9. Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б. Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии // В кн.: Новые лечебно-диагностические технологии. М., 2007. 143с.
10. Рябиченко Е.В., Бондаренко В.М. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина при патологии человека // Журн. микробиол. 2007. №3: 103-111
11. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации // Журн. микробиол. 2010. №1: 92-100.
12. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. 304с.
13. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю., Мосежный А.Е., Кочурко Л.И. Антиэндотоксиновый иммунитет в физиологии и патологии человека // Мед. экстрем. ситуаций. 1999. №1: 22-26.
14. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Антиэндотоксиновый иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника // Медицина, 2007. 215с.
15. Barclay G.R. Endogenous endotoxin-core antibody as a marker of endotoxin exposure and a prognostic indicator: a review // Prog. Clin. Biol. Res. 1995. V. 392: 263-272.
16. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза // Рос. кардиол. журн., 2010. №2: 92-96.
17. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Рецепторная теория атеросклероза// Вестник Российской АМН. 2010. №5: 11-15.
18. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека. Физиол. человека. 2003, 29(4): 476-485.
19. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. Успехи соврем. биол. 2003, 123 (1): 1-40.
20. Лиходед В.Г., Кулешова Н.В., Сергиева Н.В. и др. Детекция эндотоксинов грамотрицательных бактерий по спектру частот электромагнитных излучений. Журн. микробиол. 2007, 3: 3-6.

Поступила 18.05.2012

(Контактная информация: Бондаренко Виктор Михайлович - д.м.н., профессор, заведующий лабораторией НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; E-mail: bvmz@yandex.ru)

