

Здесь мы ненадолго вернемся к Линде Сегре, гольфистке, страдающей страшным ревматоидным артритом. Всего два года назад, когда ее жизнь спокойно шла своим чередом (она получила должность исполнительного вице-президента в компании «Даймонд-Фудс»), ей пришел необычный запрос от элитной группы коллег, в которой она состоит (в группу входят руководители высшего звена). Цель группы — наладить коммуникацию между руководителями, чтобы они могли делиться знаниями и опытом, а также держали руку на пульсе наиболее актуальных проблем в мире. И все должны были следить за здоровьем.

Среди членов группы было разослано сообщение, в котором всех участников просили обдумать, не проверить ли им здоровье ЖКТ. «Конечно», — подумала Линда. Поэтому отправила на анализ мазок кала.

Такие действия напрямую связаны с еще одним ключевым фактором, касающимся распространения аллергий и аутоиммунных заболеваний, а также общего состояния нашего здоровья и баланса нашей иммунной системы.

Давайте познакомимся с миролюбивыми бактериями, которые сосуществуют с нами. Они называются «микрофлора».

Глава 33. Микробиом

Как минимум половина клеток, содержащихся в нашем организме, — бактериальные, а не человеческие. Трллион бактериальных клеток, находящихся преимущественно в кишечнике. Все бактерии в организме индивида называются «микрофлора», а их сово-

купность и вся широта их генетического разнообразия именуется микробиом.

В обзоре на эту тему, подготовленном учеными из Университета штата Колорадо в Боулдере, сообщается, что в человеческом кишечнике содержится 3,3 миллиона бактериальных генов. Для сравнения: весь человеческий геном содержит всего 22 тысячи генов. Согласно другому исследованию, в кишечнике обитает около 1000 видов бактерий, у которых в совокупности 5 миллионов генов. Объем микробиома поистине колоссальный.

В статье ученых из Боулдера отмечается, что генетический материал у всех людей практически одинаков: на уровне базовых «кирпичиков» наши с вами геномы схожи на 99,9 %. Однако микробиом — базовый генетический материал бактерий, обитающих в нашем кишечнике или у нас на ладони, — может отличаться на 80—90 %. (Следует отметить, что большинство бактерий все-таки обитает в кишечнике, но кроме того, у нас во рту живет около 500 видов бактерий, примерно столько же в «воздуховодах» — дыхательных путях; 300 миллионов бактерий живут на коже, а у женщин примерно 150 миллионов бактерий обитает в половых путях.)

«Все, на что вы смотрите, покрыто микробами. Вы их просто не видите. Они колонизируют мир, но для нас остаются незаметными», — объясняет Саркис Мазманиян, профессор Калифорнийского технологического института, считающийся одним из ведущих мыслителей в этой дисциплине. Когда Мазманиян только начинал свой путь в науке и «всерьез увлекся бактериями», он считал, что это «гнусная мелюзга, из-за которой мы только заболеваем. Был неправ».

Очень долго бытовала теория, согласно которой мы можем сосуществовать с бактериями из нашего кишечника только потому, что его внутренние стенки выстилает специальный защитный слой, действующий как мощный барьер. Этот слой напоминает по консистенции слизистую оболочку, смазанную вазелином, и действует примерно как силовое поле, по одну сторону от которого оказывается толстый и тонкий кишечник, а по другую — остальной организм. Считалось, что такая прослойка не позволяет кишечным бактериям проникнуть в другие отделы организма, и поэтому все эти бактерии не тревожат иммунную систему. Данная теория называлась иммунологическим игнорированием.

Считалось, что иммунные клетки фактически не знают обо всех этих бактериях, живущих внутри нас.

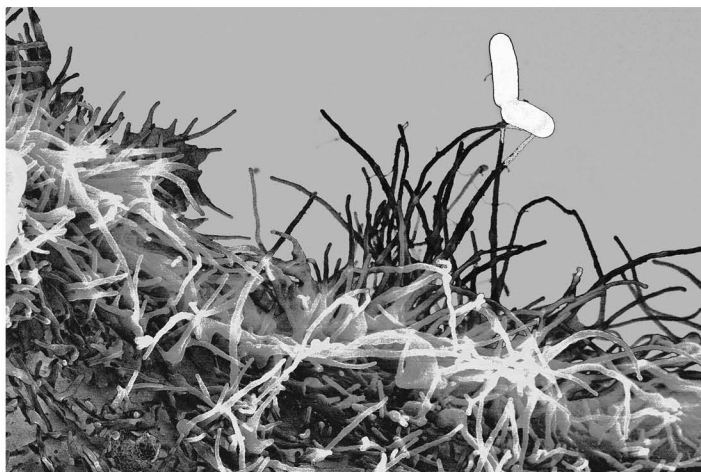
Такое мнение было неполным, если не сказать совершенно неправильным. С тех пор Мазманын и другие ученые выяснили, что слизь, выстилающая стенки нашего кишечника, населена микрофлорой и эти бактерии живут в непосредственной близости от тех самых клеток, которые могут провоцировать иммунный ответ. По другую сторону от этой желеобразной стены располагается слой клеток (эпителий), в котором очень много иммунных триггеров.

Это позволяет предположить, что микрофлора в ходе своего развития «целенаправленно училась» взаимодействовать с нашей иммунной системой и стимулировать ее.

Чтобы это осмыслить, давайте вспомним, какое место человек занимает в мире. Буквально и фигурально мы существуем в море бактерий. Мы должны сосуществовать с ними так же, как мы сосуществуем

друг с другом. Представьте, каково было бы постоянно конфликтовать с нашими соседями; мы бы определенно поубивали друг друга, как какие-нибудь Хэтфилды и Маккой. Нам же с бактериями удастся давать жить друг другу, кооперироваться и, может быть, даже извлекать пользу из такого существования, расставляя, где нужно, изгороди. На самом деле взаимоотношения между людьми и бактериями еще более тесные. Иногда мы можем испытывать к ним затаенную неприязнь, однако в большинстве случаев отлично поддерживаем друг друга, что играет важнейшую роль для нашего общего выживания.

Все-таки с эволюционной точки зрения и в масштабе эпох первый контакт между иммунной системой и бактериями был далеко не мирным.



Бактерия-сальмонелла (справа сверху), обнаруженная эпителиальными клетками пищеварительного тракта (Дэвид Гулдинг / Wellcome Trust, Сэнгеровский институт)

«Вероятно, первая встреча была антагонистичной — пока мы не заключили перемирие», — говорит Мазманян. Иммунная система и бактерии постепенно притерлись друг к другу и, эволюционируя, перешли к взаимовыгодному мирному сосуществованию. Затем выяснилось, что выжить мы можем только сообща, что должны помогать друг другу выживать. Мазманян называет такие отношения партнерскими — оба союзника находятся в одной лодке и противостоят общим врагам.

Наши общие враги — это небольшое количество патогенов: бактерий, вирусов и паразитов, которые губят человеческие ткани. В широком контексте эти патогены составляют лишь ничтожную долю всех бактерий, обитающих в мире. Для нас и для нашей микрофлоры (тех бактерий, с которыми мы кооперируемся) эти патогены превращаются в общего врага, так как наше тело — жилище микрофлоры. «Бактерии и иммунная система общими усилиями отражают вторжение непрошенных микроорганизмов, — говорит Мазманян, — и мы извлекаем из этого обоюдную пользу».

Такая эволюционная история разыгрывается в каждом отдельном человеке. Это своеобразный социальный контракт между нами и обитающими внутри нас бактериями, причем этот пакт сугубо индивидуален и очень изменчив. Что лишний раз подтверждается еще одним фрагментом научного пазла: микрофлора в кишечнике младенца, родившегося естественным образом, отличается от микрофлоры младенца, извлеченного из утробы путем кесарева сечения. Затем, в первые дни нашей жизни, микрофлора взрослеет от 0 до 60 лет. Эти моменты хорошо изложены в статье,

одним из соавторов которой является генетик из Стэнфорда:

Колонизация кишечника новорожденного, осуществляемая микробами, — примечательный эпизод в жизненном цикле человека. Всякий раз, когда рождается человеческий младенец, в еще недавно стерильной среде развивается богатая и динамичная экосистема. За считанные дни иммигранты-микробы закладывают основы процветающего сообщества, и вскоре в нем становится больше обитателей, чем собственных клеток в организме ребенка. Древний эволюционный симбиоз между клетками человеческого ЖКТ и резидентной микрофлорой, несомненно, включает различные взаимодействия между микрофлорой и хозяином, что серьезно отражается на здоровье и физиологии человека. Эти взаимодействия могут оказываться полезными, питательными, способствовать укреплению иммунитета и общему развитию, но могут быть и пагубными для хозяина.

Этот плотный и одновременно очень информативный отрывок описывает, как бактерии осваивают пищеварительный тракт младенца. Таких колонистов можно назвать микробами-иммигрантами — это еще один аспект ключевого баланса и пример размывания феномена «я». Что есть свое, а что есть чужое? Что есть пришлое? Насколько существенно для выживания кооперироваться с такими гостями, а не избегать или не уничтожать их?

В этой статье содержится еще несколько существенных научных замечаний. Одно из них касается

той роли, которую играет экосистема в формировании нашей микрофлоры. Опыты с мышами показывают, что новорожденные детеныши, живущие в одной клетке с матерями, более схожи с ними по микрофлоре, чем детеныши из того же помета, живущие отдельно от матерей. Как отмечается в статье, «бактериальная популяция, развивающаяся на ранних этапах жизни, в значительной мере зависит от того, с какими именно бактериями вступает в контакт младенец».

Чтобы объяснить, почему эти бактерии настолько важны, я кратко повторю, что удалось выяснить одному из передовых исследователей, работавших в 1970-е, — Сусуму Тонегаве. Тонегаву помог установить, что основополагающая генетика иммунной системы может настолько отличаться от человека к человеку, так как в ходе развития и инфицирования гены переупорядочиваются по-разному, что каждый из нас оказывается оснащен иммунной системой, умеющей распознавать очень многое, а затем «связываться» с разнообразными потенциальными угрозами. Мы обзавелись практически неограниченным массивом антител, и они играют ключевую роль в выживании многих из нас.

Однако, несмотря на то что этот инструментарий всеобъемлющ и глубок, его одного мало, чтобы обеспечить нам выживание. Вот здесь в дело и включается микробиом. «Человеческого генома недостаточно, чтобы использовать все возможности для укрепления здоровья. Нам необходим вклад микробиома. Таким образом, на самом деле внутри нас скрываются два генома: наш собственный и микробиомный», — сказал мне Мазманян.

Невероятное сотрудничество между человеком и микробами привело нас к изобретению новой терминологии, которая нужна, чтобы нас описать. Мы — суперорганизмы. Да, это научный термин. Можете собой гордиться. Вы обладаете супервозможностями, вы человек, взявший на вооружение силу бактерий.

Однако в чем же именно помогает нам микробиом?

Отвечая на этот вопрос, нужно упомянуть питание, пищеварение, ожирение — в широком смысле то, сколько энергии мы извлекаем из пищи и насколько эффективно выжимаем из нее питательные вещества. Еще следует сказать о тревожности и настроении и, что особенно важно в нашем контексте, о противодействии патогенам и о стычках иммунитета с собственным организмом.

Лучше рассмотреть эту идею на практическом примере.

Одна из многочисленных разновидностей Т-клеток, известных сегодня, называется Treg, они же регуляторные Т-клетки. Это мощная подгруппа наших Т-клеток. Выяснилось, что в число их обязанностей входит, в частности, подавление иммунной системы. В широком контексте понятно, зачем они нужны: эти клетки входят в состав защитной сети, призванной уничтожать дебоширов, но не слишком увлекаться, чтобы не сорвать всю вечеринку.

В этом отношении регуляторные Т-клетки кажутся не такими уж необычными. В данном случае они заслуживают упоминания по следующей причине: вполне вероятно, что таких клеток у нас бы не существовало, не будь в нашем кишечнике микробиома. Мазманян, ставя опыты на мышах, обнаружил, что

регуляторные Т-клетки в организме не образуются в случае отсутствия определенных кишечных бактерий. Иными словами, если микробиом у мыши неполон, то неполной является и ее иммунная система.

Мазманян и его коллеги-исследователи также открыли, что у бактерий есть сигнальный механизм, стимулирующий развитие Трег-клеток. В упрощенном виде его работу можно представить так: кишечная бактерия отправляет сообщение, передаваемое между иммунными клетками, выстилающими внутреннюю поверхность кишечника. Затем это сообщение принимается клетками, находящимися в костном мозге или вилочковой железе, которые ждут команды — принять амплуа Трег.

Итог исследования Мазманяна описал мне в виде весьма жесткой формулировки: «Есть целые типы клеток, которые не существуют в организме просто по той причине, что в ДНК нет полной информации о том, как эти клетки синтезировать». Он сказал, что это касается не только Т-регуляторных клеток, но и естественных киллеров, и других киллерных иммунных клеток, работа которых, по-видимому, инициируется бактериями.

В широком смысле работа Мазманяна также демонстрирует, что микробиом играет ключевую роль в *замирении* иммунной системы, а не только в атаках против непрошенных гостей. Микробиом не может допустить, чтобы хозяину навредил хозяйский иммунитет, способный превратить организм в тоталитарную полицейскую диктатуру. В интересах микробиома предотвращать такие нападения иммунитета на организм, поэтому бактерии также помогают держать иммунную систему в узде.

«Иммунная система — как заряженное ружье, и если она выстрелит в неподходящий момент, у вас начнутся аллергии, аутоиммунные заболевания, воспаления», — говорит Мазманян.

Итак, работа Мазманяна показала, что принципы наших взаимоотношений с бактериями из окружающего мира определяют, будем ли мы здоровы. При рассогласовании этих взаимоотношений иммунная система также становится несбалансированной. «Здесь мы обсуждаем современную интерпретацию гигиенической гипотезы», — поясняет Мазманян.

Согласно гигиенической гипотезе, наша окружающая среда стала настолько чистой, что иммунитету в такой среде не на чем тренироваться. Мазманян и его единомышленники считают, что при реагировании на вызовы, встающие перед иммунной системой в современных условиях, ключевая роль отводится микробиому.

Наши усилия, призванные вычистить из среды обитания последние бактерии, продиктованные благими намерениями, привели к тому, что уменьшилось количество и сократилось разнообразие бактерий, населяющих наш кишечник. Мазманян шутит, что туалет — сомнительное удобство по сравнению с ямкой в лесу: там и бактерии закопаешь, и руки заодно помоешь. «Мы смываем в унитаз собственных союзников».

Имеет ли он в виду, что лучше было бы обойтись без современных бытовых удобств?

Действительно, у жителей сравнительно слаборазвитых стран, скажем, в некоторых регионах Африки, микробиомы гораздо сложнее, чем у нас. Когда Мазманян поступил на работу в Калифорнийский тех-