

УДК 616.9-08-071(076.5)

## МИКРООКРУЖЕНИЕ И ИММУНИТЕТ

© 2022 г. В. М. Земсков<sup>1,\*</sup>, А. М. Земсков<sup>2</sup>, В. В. Нейманн<sup>3</sup>, А. А. Барсуков<sup>1</sup>, М. Н. Козлова<sup>1</sup>, В. А. Земскова<sup>2</sup>, Н. С. Шишкина<sup>1</sup>, В. С. Демидова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

<sup>2</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

<sup>3</sup>VRFD SA, Lugano, Switzerland

\*e-mail: arturrego@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.01.2021 г.

После доработки 17.02.2021 г.

Принята к публикации 17.02.2021 г.

Представлены данные литературы и собственных исследований, касающиеся значения внутреннего и внешнего инфекционного микроокружения человека, оказывающего существенное влияние на развитие иммунных и инфекционных процессов в организме. Рассматривается целый ряд различных феноменов, развивающихся как следствие этих процессов и нередко являющихся определяющими в возникновении патологии. Детальное и разностороннее обсуждение поставленных вопросов позволяет впервые выделять группы инфекционных рисков, обусловленные иммунометаболическими расстройствами и различными локальными и распространенными инфекционными поражениями.

*Ключевые слова:* микробиота и ее нарушения, иммунная реактивность, госпитальные инфекции, локальные, общие инфекционно-гнойные поражения

DOI: 10.31857/S0042132422030103

### ВВЕДЕНИЕ

Нормальная аутомикрофлора (микробиота) тела человека перманентно (или постоянно, или неустанно) противостоит микробному окружению — тем микроорганизмам, с которыми организм сталкивается в быту, лечебном учреждении, на производстве и т.п. (Покровский и др., 2013; Zemskov et al., 2017).

К внешнему микроокружению относятся более нескольких сот тысяч видов вирусов, прионов, бактерий, а также гельминты, грибы, некоторые насекомые, растения; около полутора тысяч возбудителей могут вызвать инфекционные заболевания человека (Медицинская микробиология..., 2008).

Организм человека включает в себя симбиотическое сообщество многочисленных эукариот и прокариот — микробиоту — совокупность микроорганизмов в пяти основных биотопах тела человека: полости рта, дыхательных путях, кишечном тракте, мочеполовой системе, поверхностных и глубоких слоях кожи, конъюнктиве, слюне (Капулов и др., 2017).

### РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА В ИММУНИТЕТЕ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ

Естественная микрофлора тела человека (микробиота) представляет собой стабильное со-

общество микроорганизмов из более 500 видов, около  $10^{14}$  клеток (Поздеев, 2010) и разделяется на: **постоянную** (резидентную), специфичную для конкретного биотопа (сапрофитные, условно-патогенные, патогенные микроорганизмы); **случайную** (транзиторную), занесенную из внешней среды или соседних биотопов; **облигатную**, участвующую в броидильных процессах, ферментации, иммуностимуляции; **факультативную** с гнилостной активностью; **оппортунистическую**, агрессивную против макроорганизма (Микробиоценозы..., 2015; Земсков и др., 2017б).

#### *Общеорганизменные функции микробиоты*

Ключевая информация по этому разделу изложена в ряде публикаций (Медицинская микробиология..., 2012; Земсков и др., 2018а; Микробиология для медицинских..., 2020; Zemskov et al., 2017). К функциям микробиоты относятся: (а) обеспечение колонизационной резистентности слизистой; (б) инактивация экзо- и эндотоксинов при помощи биодеградации и биотрансформации; (в) ферментативная (гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов); (г) синтетическая (синтез витаминов, гормонов, антибиотических продуктов и др.); (д) антианемическая, антирахитическая (всасывание железа,

кальция, витамина D из кишечника); (е) регуляция моторно-эвакуаторной функции кишечника (например, *Bacteroides fragilis* продуцируют вещества, тормозящие и стимулирующие перистальтику кишечника); (ж) реализация канцеролитических свойств крови и антимуутагенного действия; (з) участие в водно-солевом, белковом, углеводном и нуклеиновом обменах, в регуляции газового состава кишечника и др.; (и) обеспечение генетической функции путем переноса генетической информации от микро- → к микро- → к макроорганизму через плазмиды и фагоцитоз; (к) выполнение морфокинетической роли в развитии тканей и органов, в воспалении, смене эпителия и др.

#### *Связь микробиоты с уровнем иммунной реактивности*

Как известно (Караулов и др., 2017; Земсков и др., 2018б): (а) в здоровом состоянии наблюдается баланс между микробиотой и иммунной реактивностью; (б) TLRs в желудочно-кишечном тракте обеспечивают толерантность к индигенной флоре, причем отмечается снижение вероятности аллергических реакций, и доставку антигена антигенпрезентирующим клеткам одновременно с индукцией микробных пептидов; (в) макромолекулы, которыми являются продукты распада бактерий, способствуют образованию “нормальных” антител, обуславливают функциональную полноценность лимфоидных тканей кишечника, индукцию неспецифической и активацию специфической антиинфекционной резистентности. Важно, что (г) исследования на гнотобиотах (безмикробных животных) выявили гипоплазию лимфоидной ткани в пищеварительном и респираторном трактах, снижение образования иммуноглобулинов и антител с уменьшением уровня гуморальных факторов неспецифического иммунитета (лизосома, комплемента), естественных антител, ослабление лимфопоэза в кишечнике, лейкопению, недостаточность опсопинов в сыворотке крови. Также важно, что (д) клинической моделью гнотобиотом оказывается феномен “упрощения” нормальной микрофлоры в условиях изоляции (космонавты, подводники, заключенные), что создает условия для колонизации макроорганизма новыми видами, угнетения иммунитета, атрофии периферических органов иммунной системы, снижения титра иммуноглобулинов, интерферона, угнетения антиинфекционной резистентности и др.; (е) формирование перекрестно-реагирующих антигенов мимикрии у различных микроорганизмов является механизмом индукции в организме специфического иммунного ответа. Так, М.В. Земсков с соавт. (1977) показали, что у сапрофитов и кроликов обнаруживаются антигены, родственные возбудителям

брюшного тифа, паратифов А и В, дизентерии Флекснера, колиэнтеритов O111 и O37, а (ж) косвенным доказательством иммунотропной активности нормальной микрофлоры является обнаружение 180–200 видов “полных” и “неполных” антител против широкого спектра патогенных, условно-патогенных, сапрофитных микроорганизмов в гомо- и гетерогенных иммуноглобулинах; (з) феномен микробной сукцессии и микроэкологических изменений – спонтанной элиминации патогенов из инфицированных ран с замещением нормальной микрофлорой; (и) нормальная микрофлора, являясь естественным антагонистом патогенных возбудителей, обеспечивает антиинфекционную резистентность организма. Установлена связь между видами иммунных расстройств при гнойно-воспалительных заболеваниях и характером высеваемой микрофлоры. Так, у пациентов с хроническим гнойным средним отитом высевание из гноя **синегнойной палочки** сочеталось с типовой ФРИС –  $T_2^-V_2^-L\Phi_2^-$  (недостаточность средней выраженности Т- и В-клеток и лимфоцитов). А для **вульгарного протея** типичной оказалась ФРИС:  $V_3^-T_x^-L\Phi_3^-$  (дефицит В- и Т- лимфоцитов 2–3-й степени), для **золотистого стафилококка** –  $IgM_3^+V_3^-L\Phi_3^-$  (гипериммуноглобулинемия М, недостаточность В- и общих лимфоцитов 3-й степени), для **эпидермального стафилококка** –  $T_1^-V_2^-T\Phi_2^+$  (угнетение образования основных популяций лимфоцитов минимальной и средней выраженности на фоне накопления Т-цитотоксических супрессоров), и, наконец, для **кишечной палочки** формула имеет вид  $V_2^-IgM_2^+IgA_2^+$  (дефицит В-клеток в сочетании с накоплением иммуноглобулинов А и М 2-й степени) (Полякова, 1996).

#### *Микробиота как источник патологических процессов*

В этой связи отметим ряд принципиально важных моментов.

1. Микробиота играет индуцирующую роль в инфекционных заболеваниях. Под воздействием окружающей среды, исходя из уровня иммунной реактивности организма, при горизонтальном переносе генов из условно-патогенных микроорганизмов микробиоты происходит образование вирулентных штаммов, способных вызывать инфекции с потерей этих свойств при выздоровлении больного. Таким образом, формируются симбиотические или антагонистические отношения между микробиотой и макроорганизмом.

2. Как отмечалось нами ранее (Zemskov et al., 2017), болезни микробиоты – дисбактериозы являются клинической формой инфекционного за-

болевания без явно выделенного патогномичного возбудителя. Выделяют 4 степени дисбактериоза – условный нормоценоз (I), промежуточный (II), собственно дисбиоз (III), выраженное воспаление (IV) (Zemskov et al., 2017). Принято считать, что при полноценном здоровье определяется I или II степень дисбактериоза, у больных в стадии продрома и благоприятном течении инфекции – III или IV степень, при выздоровлении и эрадикации возбудителя происходит возврат к I или II, а в случае хронизации болезни – к III и IV стадиям дисбиоза (Караулов и др., 2017).

3. В результате физиологического и патологического разрушения клеток-мишеней макроорганизма высвобождаются низкомолекулярные олигонуклеотиды, при определенной концентрации обуславливающие утяжеление инфекционных процессов, конкретно – стимуляцию размножения и образования экзо- и эндотоксинов возбудителями. Через несколько дней эти же биохимические факторы активируют неспецифическую антиинфекционную резистентность (макрофаги и гранулоциты), миграцию и кооперацию иммунокомпетентных клеток, образование антител и др. (Земсков и др., 1985).

4. В некоторых случаях антигены мимикрии, например, у  $\beta$ -гемолитических стрептококков группы А, имеют сродство к антигенам синовиальных оболочек суставов и клапанного аппарата сердца, что в начале инфекционного процесса задерживает развертывание иммунных реакций, но потом отменяет естественную толерантность, что в конечном итоге обуславливает аутоиммунные ревматоидные артриты и пороки сердца.

5. При активации иммунной реактивности в организме хозяина за счет накопления в эпителии слизистых антибактериальных факторов – лизоцима, лактоферрина, стимулированных нейтрофилов, макрофагов, иммунных глобулинов и др. – в микроорганизмах может развиваться ответная активация ферментов агрессии – нейраминидазы и гиалуронидазы, высвобождение эндотоксинов с вероятностью провокации развития инфекций.

6. Снижение резистентности макроорганизма способствует повышению агрессивности возбудителей. Например, в случае иммунной компрометации больных (СПИД) слабовирулентная сапрофитная микрофлора механических барьеров может приобрести способность вызывать инфекционные поражения. Таким образом, формируются симбиотические или антагонистические отношения между микробиотой и макроорганизмом.

7. Наконец, некоторые инфекционные агенты (вирусы, бактерии и др.) несут в себе детерминанты антигенов HLA, АВ0, других генетических систем и либо сами фиксируются на этих антигенах макроорганизма, либо модифицируют их своими

ферментами, что сопровождается модификацией инфекции (Земсков и др., 1999).

### *Госпитальные инфекции*

Госпитальная инфекция – это фактически любое клинически распознаваемое или бессимптомное микробно-вирусное заболевание, поражающее больного в результате поступления в лечебно-профилактическое учреждение или после получения медицинской помощи. Инфекции подразделяются на гнойно-септические, воздушно-капельные, острые кишечные, вирусные гепатиты В и С и встречаются в любых учреждениях: в хирургических и терапевтических клиниках, гинекологических, родильных и педиатрических отделениях (Земсков и др., 2020; Основы общей..., 2021; Эпидемиология и инфекционная..., 2021). В лечебно-профилактических учреждениях одновременно возможна циркуляция более 200 видов патогенных, условно-патогенных возбудителей антропонозов, зоонозов, сапронозов, смешанных инфекций. Грамотрицательные и грамположительные возбудители достаточно широко распространены в хирургических, родовспомогательных, педиатрических, онкологических и др. стационарах.

### РОЛЬ МИКРООКРУЖЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА В ИНФЕКЦИИ И ИММУНИТЕТЕ

Источниками инфекций являются: внешняя среда, микрофлора почвы, воды, воздуха (сапронозы); больные люди (антропонозы, в частности венерические заболевания); болеющие животные и люди (зооантропонозы, в частности сибирская язва, туляремия); инфицированные животные (зоонозы, в частности сап); патогенная микрофлора пищевых продуктов (*Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*), растений, грибы (*Penicillium*), дрожжи (*Candida*), вирусы – семейство Reoviridae и др. (Земсков и др., 2020).

В количественном плане официальная оценка распространенности инфекционных заболеваний – 30% – является явно заниженной, поскольку не учитывает инфекционных осложнений, иммунодефицитных, аллергических, аутоагрессивных реакций, злокачественных новообразований, расширения спектра соматических заболеваний инфекционной природы, распространенности бессимптомных вирусных поражений и др. (Национальная концепция..., 2012).

### *Вариации инфекционной заболеваемости в настоящее время*

В качественном плане в настоящее время отмечаются вариации инфекционной заболеваемости – повышение риска развития, изменение

спектра, этиологии, патогенеза, клинического течения, осложнений.

*Маркерные иммуноклинические синдромы инфекций в настоящее время*

Данная проблема достаточно актуальна, и она подробно освещена в ряде сообщений (Земсков и др., 2008, 2017а, 2020; Покровский и др., 2013). В последнее время в силу снижения коллективного иммунитета и изменчивости вирусов увеличилась частота встречаемости вирусных синдромов (Национальная концепция..., 2012; Энциклопедия иммунологии..., 2013; Земсков и др., 2020).

Так, **вирусный синдром** проявляется (1) упорной повторяемостью; (2) частыми рецидивами вирусных инфекций различной этиологии, ОРВИ; (3) рефрактерностью к терапии и инфицированием герпесвирусными инфекциями (вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов и др.); (4) хроническими вирусными гепатитами В и С; немотивированным тяжелым астеническим синдромом по типу синдрома хронической усталости и рецидивирующими папилломатозами и кондиломатозами, вторичным развитием бактериальных инфекций.

**Синдром хронической усталости** встречается у женщин и мужчин достаточно молодого возраста, в основном преуспевающих в бизнесе и социальной жизни. Возникает неожиданно или после перенесенных ОРВИ, или каких-либо других вирусных инфекций. Характеризуется слабостью, резким снижением работоспособности, психической депрессией, подавлением активных мотиваций, субфебрилитетом, мышечной слабостью. Отмечается подавление адаптивных и врожденных иммунных реакций, ослабление иммунного ответа, преимущественное подавление клеточной киллерной системы. Нередки обострения хронических процессов, а также обострение или активация герпесвирусных инфекций. Лечение достаточно сложно. В основном ориентировано на противовирусную и иммуностимулирующую терапию. Нередко отмечается сопряжение синдрома хронической усталости и метаболического синдрома, который представляет собой состояние, объединяющее группу факторов риска, которые сопровождаются развитием болезней сердца, диабета и инсульта. Неспроста в настоящее время эксперты ВОЗ оценивают метаболический синдром как новую пандемию XXI в.

**Синдром адьювантный** — это формирование иммуносептических осложнений после трансплантации силиконовых, пластиковых, металлических и вообще любых чужеродных протезов.

**Синдром иммунной недостаточности у детей** 1-го года жизни проявляется в виде частых, затяжных, хронических инфекционных заболеваний, вызы-

ваемых условно патогенными, низковирулентными возбудителями, сочетаниями бактериальной флоры с вирусами, хламидиями.

**Синдром лимфопролиферативный** — лимфоаденопатия, некритичные изменения гематоиммунных показателей и др., имитирующих компоненту патогенеза герпес-, адено-, энтеровирусных инфекций, доброкачественного лимфоретикулеза, коревой краснухи, кори, псевдотуберкулеза, туберкулеза, болезни Лайма (иксодовый клещевой боррелиоз) и др.

**Синдром общего переменного иммунодефицита** характеризуется частым формированием затяжных рекуррентных бактериальных инфекций с локализацией патологических процессов в околоносовых пазухах, в респираторном и кишечном трактах.

**Синдром положительного клинического патоморфоза** заболеваний отличается смягчением характера течения в виде инаппарантных клинических форм в сочетании с частым ранним или поздним рецидивированием патологических процессов (тифы, сальмонеллез, бруцеллез, туляремия, туберкулез, малярия, герпес, Ку-лихорадка, орнитоз и др.).

**Синдром отягощения** инфекций иммунными расстройствами, иммунодефицитами, иммунной толерантностью/параличом, патогенными аллергическими, атопическими, псевдоаллергическими, аутоиммунными, иммунокомплексными, лимфолиферативными реакциями, пищевой, лекарственной непереносимостью и др.

*Доказательства инфекционной этиологии злокачественных и соматических заболеваний*

Эта тема хорошо раскрыта в работах (Покровский и др., 2007, 2013; Хаитов, Атауллаханов, 2012; Микробиология для медицинских..., 2020).

1. По одним данным, злокачественные опухоли человека имеют инфекционную природу в 15–20% случаев, по другим — полностью исключить инфекционное происхождение опухолей можно только в 5 случаях из 100.

2. Доказано участие инфекционных агентов в патогенезе рака шейки матки (папилломавирус, герпес 1-го и 2-го типов), лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы (вирус Эпштейна–Барр), первичного рака печени (вирусные гепатиты В и С), клеточной лимфосаркомы (вызывается лимфотропными вирусами VVI и VII).

3. Показано, что язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта индуцируется хеликобактером, болезнь Крона — иерсиниями энтероколита, ревмокардит — вирусами Коксаки A13, A18, B1, B2, B3, стрептококком, а ишемическая болезнь сердца — хламидиями.

4. Постулируется инфекционная природа шизофрении, поскольку дети с этой патологией чаще рождаются в конце зимы—начале весны, когда отмечается наибольший пик пренатальных или неонатальных инфекций. У 42% больных шизофренией выявляют положительные реакции на *Toxoplasma gondii*, тогда как среди здоровых — лишь у 11%.

5. В предварительных исследованиях показано, что носительство цитомегаловирусов, вирусов простого герпеса и Эпштейна—Барр по наличию в сыворотке специфических IgG у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами маркирует формирование иммунных расстройств.

#### *Вариации свойств возбудителей инфекций*

Хорошо известно, что микроорганизмы так же эволюционируют, как и представители других видов живых существ (Национальная концепция..., 2012; Микробиология для медицинских..., 2020). Так: 1) За последние 20–30 лет открыто более трех десятков новых и видоизмененных микроорганизмов, объединенных в группу эмерджентных, опасных для человека инфекций, к которым относятся вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ), геморрагических лихорадок (Марбург, Ласса, Эбола), возбудители атипичной пневмонии, болезни легионеров, лихорадки Лайма и др.; 2) Известные микроорганизмы, с одной стороны, приобрели патогенные свойства и стали опасными для человека, как например вирус оспы обезьян и др., а с другой — могут индуцировать Т-клеточные лейкозы, гепатиты и т.д.; 3) Отмечается смена этиологических факторов инфекций, когда острозаразные заболевания (оспа, чума) уступают место патологическим процессам, вызванным внутриклеточными паразитами (вирусами, хламидиями), медленным инфекциям (СПИД), особенно опасным для групп риска, к которым относятся дети, старики, беременные женщины, хронические больные; 4) Формируется изменчивость микроорганизмов с утратой чувствительности к вакцинам, с формированием антибиотикорезистентности (например, *Yersinia pestis*), с модификацией ферментного спектра, факторов инвазивности (шигаподобных экзотоксинов, как при диарее), сахаролитических и других свойств, формированием L-форм бактерий (*M. tuberculosis*), преобладанием условно- и низкопатогенной микрофлоры, микстинфицирования, что, в конечном итоге, модифицирует клинику, усложняет диагностику, лечение и профилактику инфекций; 5) Реализуется “феномен матрешки”, суть которого заключается в том, что крупные микроорганизмы, например бактерии, могут быть вторично инфицированы более мелкими возбудителями (хламидиями), которые в свою очередь могут содержать вирусы или прионы. В результате есте-

ственных процессов или лечения микроорганизмы лизируются, что вызывает последовательное высвобождение возбудителей со сменой этиологии заболеваний. Например, воспалительный процесс может быть вызван сначала синегнойной бактерией, затем хламидиями, а впоследствии — генитальным вирусом герпеса, что подразумевает, как минимум, трехкратную коррекцию лечения больных; 6) Вследствие агрессивной иммунотерапии и профилактики отмечается повышенная индукция адаптационной изменчивости микроорганизмов, превращение зооантропонозов (чума, желтая лихорадка) в антропонозы, изменение типового места пребывания возбудителей, например, синегнойной бактерии из кишечника в другие органы с развитием эмпием плевры, артритов, энтероколитов, сепсисов, преобладание орнитогенного пути циркуляции возбудителей (птичий грипп) и др.

В настоящее время выделены группы инфекционных заболеваний, формирующихся на фоне иммунометаболических расстройств: гнойно-воспалительные, неспецифические воспалительные бронхолегочные, поражения пищеварительного тракта, вирусные поражения (Земсков и др., 2018а, 2020; Луцкий, Земсков, 2018; Основы общей..., 2021; Zemskov et al., 2020).

#### *Гнойно-воспалительные заболевания*

Открытие и широкое применение новейших антибактериальных средств не разрешило проблему, а напротив, вызвало рост числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, формирование токсико-аллергических реакций с итоговым ростом числа больных с гнойными поражениями, часто с осложнениями и запущенными формами.

Общий тренд вариаций от уровня нормы лабораторных параметров при гнойно-воспалительных заболеваниях в целом включал подавление клеточных и активацию гуморальных маркеров, дисбаланс поглотительной/метаболической способности фагоцитов с образованием про- и противовоспалительных цитокинов, активацию свободнорадикального окисления высокомолекулярных субстратов на фоне подавления ферментативных/неферментативных механизмов антиоксидантной системы.

В числе ключевых иммунных параметров при глубокой пиодермии, гнойной инфекции мягких тканей, острых и хронических циститах, пиелонефритах и аднекситах отмечались: накопление аутоагрессивных циркулирующих иммунных комплексов, молекул средней массы, IgM, цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), снижение уровня Т-клеток, их регуля-

торных субпопуляций и противовоспалительного ИЛ-4, дисбаланс количества В-клеток, поглотительной и метаболической активности нейтрофилов.

Метаболические расстройства включали повышение уровня малонового диальдегида, кето-диенов, оснований Шиффа, битиризиновых сшивок на фоне снижения содержания каталазы, супероксиддисмутазы, общих тиолов, витамина Е, дисбаланса антиокислительной активности крови.

#### *Неспецифические бронхолегочные заболевания*

У больных обнаруживаются признаки нарушения иммунного гомеостаза, аутоиммунных, метаболических расстройств. В поддержании патологического процесса несомненную роль играют микробные, микробно-микоплазменные, микробно-вирусные ассоциации. Иммунодефицитные состояния создают ситуацию, при которой организм не может ответить полноценной иммунной реакцией на антигены, что облегчает инфицирование больных слабопатогенными микроорганизмами и грибами (Земсков и др., 2000).

Развитие бронхолегочной патологии сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, увеличением уровня холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, снижением активности антиоксидантной защиты, накоплением биогенных аминов, нарастанием в бронхоальвеолярном содержимом уровня полиненасыщенных жирных кислот и понижением содержания более сатурированных кислот (Земсков и др., 2017а). Указанные изменения реализуются на фоне формирования у больных диснуклеотидоза, нарушения белково-синтетических процессов, реализуемых по схеме ДНК–РНК–белок (Земсков и др., 2008; Zemskov et al., 2021). Это вызывает, с одной стороны, угнетение выраженности иммунных, особенно клеточных реакций, активацию гуморального иммунитета, дисбаланс регуляторных субпопуляций, а с другой – провокацию развития аллергии, функциональные и деструктивные изменения клеток бронхолегочной и других систем организма, расстройство иммунонейроэндокринной регуляции гомеостаза (Земсков и др., 2008, 2017а).

#### *Язвенно-воспалительные заболевания пищеварительного тракта*

Язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки, неспецифический язвенный колит имеют в патогенезе наличие инфекционной компоненты (*Helicobacter pilory*, *Yersinia pestis*), сопровождаются дефицитом, снижением функции Т-клеток, нарушением баланса регуляторных субпопуляций. При этом содержание общих лимфоцитов у больных чаще всего нормально или повышено, а число нулевых клеток и сывороточных иммуноглобу-

линов основных классов увеличено (Земсков и др., 2008, 2017а).

Язвенное поражение гастродуоденальной зоны, помимо выше указанных иммунных нарушений, сопровождается расстройством обмена нуклеиновых кислот. Так, согласно данным (Земсков и др., 2020), в стадии обострения заболеваний содержание РНК в слизистой оболочке желудка и кишечника было уменьшено в 1.7 и 2.6 раза, в стадии ремиссии – возросло в 1.7 и 1.3 раза соответственно. Отношение РНК/ДНК и РНК/белок в момент обострения заболеваний оказалось в 2.4–1.3 раза меньше нормы, а при ремиссии – не достигало уровня здоровых лиц. В целом у больных происходило стойкое снижение преимущественно содержания РНК, а не ДНК и белка.

Определение количества РНК в содержимом желудка в известной степени отражает состояние нуклеинового обмена в организме вообще. Так, у пациентов с язвенной болезнью содержание РНК в плазме оказалось достоверно ниже, а в желудочном и кишечном содержимом – выше, чем в норме. Нарушение обмена РНК было тесно связано с содержанием в слизистой цАМФ, регулирующего процессы транскрипции, трансляции и белкового синтеза. В свою очередь активация цАМФ находится под действием кортикостероидов.

Одновременно прослеживается четкая взаимосвязь между нарушениями обмена РНК и иммунитета у пациентов с язвенной болезнью. Установлена корреляционная зависимость между сниженными, по сравнению с нормой, количеством лейкоцитов, Т-клеток, концентрацией IgA и содержанием РНК в сыворотке крови. Наряду с этим установлена обратная корреляция между повышенным количеством нулевых клеток и уровнем сывороточной РНК. Иначе говоря, у больных возникало иммунодефицитное состояние по РНК-зависимым показателям.

Таким образом, важным звеном в патогенезе язвенной болезни является дефицит и нарушение обмена РНК с расстройствами процесса ДНК → РНК → белок → репарация. В указанных механизмах участвует цАМФ через положительное влияние на транскрипцию и трансляцию генетической информации в регенерирующих клетках язвенной поверхности. Активация указанных процессов в свою очередь находится под контролем 17-ОКС (17-оксикортикостероиды). К этому следует добавить метаболическое действие РНК (усиление синтеза макроэргов АТФ и АДФ, активация дыхания и ряда ферментных систем, например МАО (моноаминоксидаза), разрушающей биогенные амины и т.д.). Кроме того, экзогенная РНК устраняет дефицит Т-системы иммунитета, нормализует баланс Т-регуляторных субпопуляций, что снижает аутоенсибилизацию (Земсков и др., 2020).

### *Особенности иммунитета при вирусных инфекциях*

В последние годы отмечается смена этиологических факторов инфекций. Это привело к открытию новых и видоизменению имеющихся, в первую очередь вирусных, эмерджентных инфекций. К ним относятся вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ), геморрагических лихорадок (Марбург, Ласса, Эбола), возбудители, вызывающие атипичную пневмонию и др. Вирусы могут быть причиной канцерогенеза, врожденных уродств, иммунодефицитов, выполнять функцию генетических паразитов, мимикрировать под факторы роста, гормоны, липопротеины и др. (Основы общей..., 2021).

Инфекционное поражение мишени обусловлено адгезией вирионных специфических белков на клеточных “прикрепительных” рецепторах. При этом разные группы вирусов могут использовать одинаковые рецепторы, например, 115 серотипов риновирусов используют лишь два, а одни и те же клетки-хозяева имеют рецепторы к разным вирусам или наоборот рецепторы для одного вириона могут быть представлены на разных мишенях.

Макроорганизм развивает три вида защитных противовирусных механизмов: гуморальный, обусловленный нейтрализующими антителами, клеточный – цитотоксическими Т-лимфоцитами, естественными и антитело-зависимыми киллерами, мононуклеарными фагоцитами и, наконец, интерфероновый – оперативный, действующий еще до мобилизации иммунных механизмов противовирусного ответа, более ориентированный против вирусной РНК, чем ДНК. Однако при этом все виды противовирусной защиты не являются абсолютно эффективными.

Так, антитела в ряде случаев не способны нейтрализовать вирусы, поскольку их антирецепторы расположены в узких углублениях (щелях, каньонах), недоступных для активных центров антител. Клеточные факторы могут вызывать аутоиммунные повреждения, а при лихорадке, стрессах, назначении кортикостероидов инактивируются. Интерфероны ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -), могут индуцировать патологические кишечный, сердечно-сосудистый, мочевого синдромы. Некоторые вирусы, например SARS-CoV-2, подавляют синтез интерферонов в инфицированных тканях легких человека, что сочетается с выбросом патогенных провоспалительных цитокинов на фоне дефицита циркулирующих Т-лимфоцитов и т.д.

### *Механизмы вариаций инфекций и иммунитета в настоящее время*

Эта проблема достаточно развернуто освещена в сообщениях (Земсков и др., 1999, 2017а,б, 2021;

Медицинская микробиология..., 2008, 2012) и состоит она в следующем: 1) Вовлечение в циркуляцию патогенной для человека микрофлоры домашних и диких животных, насекомых, рыб, растений, особенно лекарственных, почвы, воды, воздуха, возбудителей пищевых инфекций, отравлений; 2) Анимализация, то есть пассаж возбудителей через животных (птичий, свиной грипп, COVID-19 – через норку, прионов – через овец и крупный рогатый скот); 3) Процессы конъюгации, фаговой конверсии, трансформации бактерий, рекомбинации вирусов, например, соединение нуклеиновой кислоты онкогенного вируса SV40 с капсидом относительно безвредного для человека аденовируса; 4) Образование вирусов с высокой (собственно патогенных) и низкой плотностью онкомаркеров, “отвлекающих” иммунные реакции макроорганизма; 5) Переход в анабиотическое состояние с изменением культуральных и иных свойств возбудителей внутригоспитальных инфекций при выделении от пациентов в больничную среду; 6) Приобретение супербактериями тотальной антибиотикорезистентности при нарушении регламента лечения больных, использования медицинских препаратов в ветеринарии, растениеводстве и наоборот; 7) Гипотетическое выделение во внешнюю среду возбудителей из размороженных в результате потепления древних растительных и животных останков; 8) Мутации переносчиков инфекций, к которым относятся животные, насекомые, растения, в результате действия агрессивных экологических факторов; 9) Создание артификационных факторов распространения микроорганизмов современными диагностическими и лечебными медицинскими и бытовыми технологиями, например, связь болезни легионеров с водой кондиционеров; 10) “Легкий” перенос эндемичных возбудителей современными транспортными коммуникациями; 11) В результате нарушения логистики оказания медицинской помощи создание условий для массового перекрестного инфицирования пациентов; 12) Эволюционная неподготовленность человека к научно-технической революции, то есть создание новых экологических факторов радиоактивного фона, химического загрязнения, накопления CO<sub>2</sub> и других факторов; 13) Снижение качества жизни населения, а именно, низкая рождаемость, неполноценное потомство, хронические заболевания, наркомания, токсикомания, алкоголизм и пр.; 14) Неполноценное питание за счет генно-инженерных продуктов, снижения санитарно-гигиенических норм, голодания, авитаминозов; 15) Адинамия, хронический стресс; 16) Двукратное старение населения с необходимостью частого лечения, диагностики, развитие злокачественных новообразований, возрастное увядание иммунной системы и т.д.; 17) Издержки медицинской

помощи, состоящие в повышении детской смертности, особенно детей инвалидов, реанимации больных новорожденных, с чем связано нарушение созревания иммунной системы, наконец, часто болеющие дети; 18) Диагностическая агрессия, состоящая в более 3000 видов различных вмешательств на уровне катетеризации, бронхо- и гастроскопии, искусственного кровообращения, наркозных аппаратов и других с нарушениями механических барьеров, биоценоза кожи и слизистых, контаминации антибиотикорезистентными штаммами; 19) Фармакологическое протезирование иммунной системы населения в аспекте антигенной перегрузки детей с незрелой иммунной системой, прививочных реакций и осложнений, неполноценного иммунитета на фоне иммунодефицитов, алкоголизма, аллергии, лекарственных препаратов и т.д.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье постулируется: роль микробиоты и внешнего (окружающий микробный мир) микроокружения в формировании антиинфекционной резистентности и сочетанных изменений иммунометаболических механизмов в заболеваемости лиц из групп риска с бактериальными гнойно-воспалительными, неспецифическими бронхолегочными, гастроэнтерологическими, вирусными и внутрибольничными инфекциями.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Разрешения от каждого из включенных в исследование участников и информированное добровольное согласие не требуются, поскольку пациенты подвергались исследованиям в плане оказания медицинской помощи, предусмотренной Минздравом России в условиях стационарного лечения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В.* Клиническая иммунология: Учеб. для студентов мед. вузов, слушателей учреждений доп. проф. образования и повышения квалификации специалистов. М.: МИА, 1999. 603 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В.* Иммунопатология и иммунокоррекция неспецифических воспалительных заболеваний легких. М., Воронеж: ASD, 2000. 440 с.
- Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В.* Клиническая иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 432 с.
- Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А.* Курс лекций по клинической иммунофизиологии. Воронеж: Ритм, 2017а. 1048 с.
- Земсков А., Земскова В., Воронцова З.* Иммунология гнойно-воспалительных заболеваний. Германия: LAMBERT Academic Publishing, 2017б. 239 с.
- Земсков А.М., Ревизишвили А.Ш., Черешнев В.А.* Проблемы клинической иммунологии XXI века. I. М.: Научная книга, 2018а. 320 с.
- Земсков А.М., Ревизишвили А.Ш., Черешнев В.А.* Проблемы клинической иммунологии XXI века. II. М.: Научная книга, 2018б. 286 с.
- Земсков А., Земскова В., Бережнова Т.* Метаболический иммунитет. Германия: LAMBERT Academic Publishing, 2020. 385 p.
- Земсков В.М., Лидак М.Ю., Земсков А.М., Микстайс У.Я.* Низкомолекулярная РНК. Получение, гидролиз и применение в медицине. Рига: Зинатне, 1985. 191 с.
- Земсков М.В., Соколов М.И., Земсков В.М.* Основы общей микробиологии, вирусологии, иммунологии. М.: Колос, 1977. 312 с.
- Караулов А.В., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В. и др.* Мукозальный иммунитет и колонизационная резистентность слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях. М.: Изд-во I МГМУ им. И.М. Сеченова, 2017. 78 с.
- Луцкий М.А., Земсков А.М.* Окислительный стресс в патогенезе инсульта и демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Воронеж: Ритм, 2018. 330 с.
- Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов мед. вузов. 2-е изд., испр. и доп. / Ред. А.А. Воробьев. М.: МИА, 2008. 720 с.
- Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Учебное пособие для вузов / Ред. А.А. Воробьев. М.: МИА, 2012. 704 с.
- Микробиология для медицинских специальностей. Учебник / Ред. А.М. Земсков. М.: Кнорус, 2020. 296 с.
- Микробиоценозы и здоровье человека / Ред. В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев, А.В. Караулов. М.: Династия, 2015. 548 с.
- Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и информационный материал по ее положениям / Ред. В.И. Покровский. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012. 84 с.
- Основы общей микробиологии, вирусологии и иммунологии / Ред. А.М. Земсков. Ростов-на-Дону: Феникс, 2021. 635 с.
- Поздеев О.К.* Медицинская микробиология, 4-е изд., испр. [Электронный ресурс]: учебное пособие / Ред. В.И. Покровский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 768 с.
- Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К.* Инфекционные болезни и эпидемиология. 2-е изд., испр. / Учебник для студентов лечебных фа-

- культетов медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 816 с.
- Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1008 с.
- Полякова С.Д. Комплексное лечение больных хроническим гнойным отитом на основе коррекции иммунологических расстройств: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: Рос. мед. акад. последиплом. образования, 1996. 35 с.
- Энциклопедия иммунологии / Ред. А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.А. Черешнев. Том 1. Словарь терминов, определений, феноменов иммунологии. М.: Триада-Х, 2013. 460 с.
- Эпидемиология и инфекционная иммунология / Ред. А.М. Земсков. Ростов-на-Дону: Феникс, 2021. 530 с.
- Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуноterapia. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 669 с.
- Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zemskova V.A. et al. Immunology of infections at the present stage, microbiota and microbiota diseases // Int. J. Curr. Adv. Res. 2017. V. 6. № 10. P. 6381–6386.
- Zemskov V.M., Zemskov A.M., Zoloedov V.I. et al. Immune-metabolic stress in purulent-inflammatory diseases of the skin and soft tissues // Nov. App. Cancer Study. 2020. V. 5. № 3. P. 504–509.
- Zemskov V.M., Zemskov A.M., Pronko K.N. et al. Immunometabolic aspects of pathological processes // Int. J. Curr. Res. Rev. 2021. V. 13. № 21. P. 7–13.

### Microenvironment and Immunity

V. M. Zemskov<sup>a, \*</sup>, A. M. Zemskov<sup>b</sup>, V. V. Neymann<sup>c</sup>, A. A. Barsukov<sup>a</sup>, M. N. Kozlova<sup>a</sup>,  
V. A. Zemskova<sup>b</sup>, N. S. Shishkina<sup>a</sup>, and V. S. Demidova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

<sup>c</sup>VRFD SA, Lugano, Switzerland

\*e-mail: arturrego@yandex.ru

The paper presents data from the literature and our own research on the importance of the internal and external infectious microenvironment of a human, which has a significant impact on the development of immune and infectious processes in the body. A number of different phenomena that develop as a result of such processes and are often decisive in the occurrence of pathology are considered. A detailed and comprehensive discussion of the issues raised allows for the first time to identify groups of infectious risks caused by immunometabolic disorders and various local and widespread infectious lesions.

*Keywords:* microbiota, immune reactivity, nosocomial infections, local, general infectious-purulent lesions