

ИЗ РАБОЧЕЙ ТЕТРАДИ
ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

МЕХАНИЗМЫ ПРИРОДНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА
ПРИ ИНФЕКЦИИ

© 2019 г. О.В. Бухарин

*ФГБУН Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН,
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, Оренбург, Россия*

E-mail: onckadri@mail.ru

Поступила в редакцию 27.12.2018 г.

Поступила после доработки 27.12.2018 г.

Принята к публикации 15.04.2019 г.

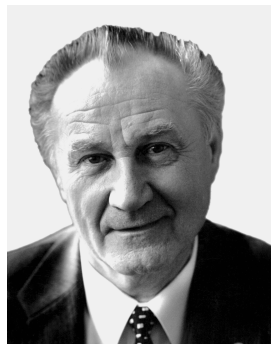
Человек и микробы — извечная тема. Каковы их взаимоотношения? Приносят микробы какую-то пользу или только вред? Проходят годы, появляются новые микробиологические технологии, открываются новые факты сосуществования микробов и человека, рождается новое понимание нашей совместной с микробами жизни. В статье рассмотрены механизмы природной защиты организма хозяина при инфекции, включающие трёх участников этой цепочки — гипоталамо-гипофизарную систему, окситоцин и микробиоту. Внешне эти структуры независимы друг от друга: в головном мозге человека размещён центральный "пулыт" универсального управления нашим поведением, принятием решений, здоровьем. Он регулирует работу основных жизненно важных органов через продукцию нейромедатора окситоцина, и, как недавно выяснилось, кишечная микрофлора (микробиота) участвует в этой регуляции. Таким образом, цепочка замкнулась. Возникает вопрос: неужели микробы управляют нами? Давайте разбираться.

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система, окситоцин, микробиота, микросимбиоз, инфекция, гомеостаз, персистенция.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-5873898844-850>

Гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система хозяина. Особая структура нашего головного мозга — гипоталамуса — играет существенную роль в защите организма от инфекции. Многовековая эволюция клеток и тканей организма хозяина позволила сформировать центральный "пулыт" управления защитой от микроорганизмов, создав гипоталамо-гипофизарную нейросекреторную систему (ГГНС).

Ключевое звено нейроэндокринной регуляции висцеральных функций эукариот — нонапептидные нейросекреторные продукты гипоталамуса [1].



БУХАРИН Олег Валерьевич — академик РАН, главный научный сотрудник ИКВС УрО РАН.

Помимо известного ранее висцеротропного воздействия гипоталамических нейропептидов, продуцируемых крупноклеточными ядрами гипоталамуса (супраоптическим и паравентрикулярным) на клеточные и тканевые элементы, было показано, что эти гуморальные факторы обладают более широким метаболическим спектром биологических эффектов, включая их участие в регуляции элементарных процессов эмбриональных и репаративных гистогенезов. Результаты многолетних исследований [2, 3] позволили сформулировать положение о позитивной (оптимизирующей) роли гипоталамических нонапептидов в обеспечении процессов пролиферации, роста и цитодифференцировки тканей различного генеза. Эти эффекты расценены как доказательства адаптогенного значения гипоталамических нонапептидов, наиболее древних гуморальных субстратов в регуляции клеточного и тканевого гомеостаза ныне живущих организмов. Гипоталамические нонапептиды (окситоцин, вазопрессин) могут быть оценены по их эффективному влиянию на гомеостатические процессы эндокринных и неэндокринных эпителиев, а также других тканей. Это влияние можно

интерпретировать с позиции создания регуляторного центра управления гомеостазом (в условиях сокультивирования аденогипофиза различных эпителиев и иных гистоструктур с крупноклеточными ядрами гипоталамуса), то есть условий, которые предполагают лучшую сохранность и мобилизацию репродуктивной активности клеток.

Эволюционно более древние гипоталамические нейрогормоны пептидергических нейросекреторных центров гипоталамуса можно рассматривать как эпигенетические факторы развития клеток и тканей. Вероятно, они могут выступать в качестве сигнальных макромолекул, оптимально регулирующих транскрипцию ДНК и репродукцию клеток и приводящих в ряде случаев к перепрограммированию режима работы ядерного аппарата эукариотической клетки с последующим изменением транскрипционно-трансляционного конвейера, активизации мембранных рецепторов и внутриклеточных мессенджерных систем. Определение окситоцина как одного из активных "игроков" в поддержании гомеостаза организма хозяина способствовало изучению механизмов этой защиты при инфекции.

Окситоцин и микроорганизмы. Уже первые работы в этом направлении показали, что окситоцин, хотя и не оказывал существенного антимикробного действия, был эффективен в отношении персистентного (адаптивного) потенциала микробных клеток. В исследовании *in vitro* препарат продемонстрировал выраженное ингибиторное действие в отношении самого универсального признака персистенции бактерий – их антилизозимной активности [4, 5]. Антилизозимный признак (АЛА) – это фактор защиты бактериальных клеток от вездесущего лизоцима (мурамидазы), которым наделены практически все биотопы организма человека и животных. Да иначе и быть не могло, так как всё живое должно быть защищено. Это закон природы. Когда же микробы атакуют организм человека, они прежде всего делают это в "экологических" целях, подыскивая подходящее "жилище". Расчищая себе убежище, они нейтрализуют лизоцим хозяина при помощи своей антилизозимной активности, а патогены могут ещё и прокормиться за счёт лизоцима. Новые жильцы обустроиваются в организме хозяина. Формируется бактерионосительство, которое является прекрасной моделью для изучения персистенции бактерий. Отбор препаратов для снижения "аппетита" у патогенных микробов – важное направление медицины. Сегодня нужны новые подходы к отбору препаратов, подавляющих персистентный потенциал микроорганизмов, среди которых лидирующее место занимает золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), наиболее частый возбудитель гнойно-воспалительных процессов.

При проведении экспериментов *in vitro* О.Л. Чернова (1989) изучила действие ряда лекарственных препаратов в субингибиторных концентрациях. Такая работа могла бы способствовать отбору препаратов, подавляющих персистентные свойства микроорганизмов и, следовательно, пригодных для санации бактерионосительства [5]. Результаты опытов показали, что окситоцин оказался лучшим регулятором персистентного потенциала (по данным АЛА стафилококков). В тройке лидеров, подавляющих персистенцию стафилококков, – окситоцин, витамин А (масляный раствор) и интерферон. Сходный эффект оказывали масло шиповника и йодонол (для золотистого стафилококка). Лизоцим же в используемых дозах эффекта подавления АЛА у стафилококков не оказывал. Следует отметить, что сам окситоцин, не обладая антимикробным эффектом, подавлял персистентный потенциал микроорганизмов, что и было подтверждено исследованиями клинического профиля.

Приведём несколько результатов применения окситоцина в клинике [6]. При лечении женщин с лактационным маститом антибиотикотерапия (без применения окситоцина) значительно уступала комплексному лечению (с включением окситоцина). Эти различия заметны при сравнении сроков лечения больных (в койко-днях): группа сравнения – $9,6 \pm 0,9$; комплексное лечение (антибиотик + окситоцин) – $6,5 \pm 0,2$; в группе женщин, принимавших антибиотик, окситоцин и находившихся под воздействием гелий-неонового лазера (ГНЛ), этот показатель был также $6,5 \pm 0,7$, и только подключение КВЧ-терапии (крайне высокочастотная) незначительно сократило эти сроки ($6,0 \pm 0,3$).

Применительно к окситоцину сходная тенденция к усилению антимикробного действия антибиотиков отмечена и при лечении постинъекционных абсцессов у пациентов. Оказалось, что у больных, получавших окситоцин и антибактериальную терапию, в более ранние сроки нормализуется температура, чаще прекращается образование экссудата в очаге воспаления и уменьшается число случаев неблагоприятного течения заболевания, в более ранние сроки наступает выздоровление. Также показано, что использование окситоцина в сочетании с антибиотиками в лечении больных (150 пациентов) другими гнойными заболеваниями мягких тканей обеспечивало их выздоровление через 4–7 дней, то есть в 1,8–4,4 раза быстрее, чем это предусмотрено медико-экономическими стандартами для таких нозологических форм, госпитализация пациентов была короче в 2–3 раза по сравнению с лечением традиционным способом.

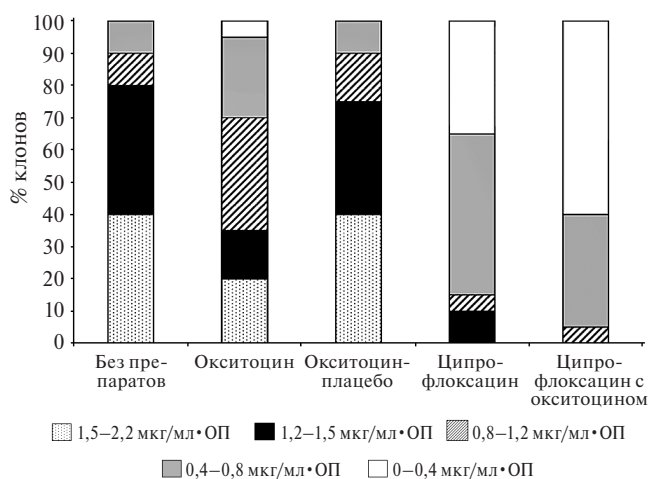
Не меньший интерес представляют и материалы О.М. Абрамзона [7], который, используя пер-

Сравнительная оценка результатов лечения больных острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Число больных	67	28
Сроки нормализации температуры тела, дни	13,8±1,2*	25,8±2,1
Сроки нормализации анализов периферической крови, дни	12,9±0,8*	26,2±2,9
Сроки нормализации рентгенологической картины, дни	15,0±1,0*	32,2±3,3
Сроки лечения, дни	26,0±1,2*	42,3±3,0
Оперативная активность, %	4,5*	28,6
Летальность, %	4,5	10,7
Переход в хроническую форму, %	8,1*	36,4

* $p < 0,01$ для сравниваемых групп больных.

систентный потенциал патогенов в качестве биомишени, реализовал его при разработке местного закрытого способа лечения больных с острыми гнойными заболеваниями лёгких и плевры. Используя окситоцин в комбинации с другими лекарственными препаратами для местного лечения больных с острыми гнойными заболеваниями лёгких и плевры, авторы получили обнадеживающие данные [8]. Исследования показали однотипный для аэробных и анаэробных изолятов характер динамики биологических свойств выделенной микрофлоры при обычном и затяжном течении заболевания и позволили выбрать наиболее информативные показатели (антилизоцимная, антикомплемментарная (АКА) и гемолитическая



Популяционная структура *Klebsiella pneumoniae* № 278 по АЛА и её изменение под влиянием окситоцина, ципрофлоксацина и их сочетаний (5%)

Средний уровень АЛА *Klebsiella pneumoniae* № 278 был равен $1,27 \pm 0,03$ мкг/мл•ОП

(ГА) активности микроорганизмов), с помощью которых удалось на ранней стадии заболевания прогнозировать вариант его развития. Результаты эксперимента получили документальное подтверждение в клинике при местном применении комплексов "антибиотик + окситоцин" у пациентов с острыми нагноительными лёгочно-плевральными процессами, а также при профилактике эмпием плевры после пневмонэктомий (табл.).

В работе Ю.И. Скоробогатых [9] установлено, что внесение в среду культивирования комбинации ципрофлоксацина с окситоцином приводило к снижению минимальной подавляющей концентрации (МПК) антимикробного препарата как S-, так и R-штаммов в 4–8 раз по сравнению с контролем. Отмечено исчезновение резистентности к ципрофлоксацину у всех исследуемых R-штаммов микроорганизмов. Среди облигатно-анаэробных бактерий МПК ципрофлоксацина при его сочетании с окситоцином снижалась в среднем в 4–6 раз, а среди факультативно-анаэробных патогенов – в 6–8 раз. Таким образом, чувствительность к ципрофлоксацину широко распространена среди штаммов возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) мягких тканей. Однако в 17–50% случаев у микроорганизмов было выявлено наличие резистентности к препарату. Внесение же в среду культивирования ципрофлоксацина в сочетании с окситоцином способствовало не только повышению антибиотикочувствительности у S-штаммов, но и появлению чувствительности у R-штаммов, что может быть одним из возможных способов снижения антибиотикорезистентной госпитальной микрофлоры. Не исключено, что это явление связано с действием препарата на персистентный потенциал возбудителя инфекции. К тому же, как известно, препарат содержит циклопропильный радикал, ответственный за блокирование персистентных характеристик патогена, что продемонстрировано в работе Д.А. Кириллова [10]. Это положение было подтверждено и экспериментально с использованием других микробных культур с применением популяционного анализа (рис.). Сочетание ципрофлоксацина с окситоцином в сравнении с монопрепаратами приводило к снижению МПК для исследуемых видов микроорганизмов, что соответствовало не только повышению чувствительности к ципрофлоксацину антибиотикочувствительных культур, но и появлению антибиотикочувствительности штаммов к препарату у антибиотикорезистентных бактерий. Сочетание ципрофлоксацина с окситоцином оказалось более эффективным, чем отдельные препараты, подавляя не только АЛА, но и биоплёнкообразование патогенов.

По экспериментальным данным созданы опытные образцы мази для лечения гнойных ран в первой фазе раневого процесса (ципроксиновая мазь I), включающей ципрофлоксацин с окситоцином на базе полиэтиленоксида [11]. Использование комбинации "ципрофлоксацин + окситоцин" на основе кремнийорганического глицерогидрогеля позволило создать мазь (ципроксиновая мазь II), пригодную для лечения II и III фаз гнойных ран [12].

Местное применение мази ципроксиновой I и II в эксперименте обеспечивало более раннюю элиминацию микрофлоры из очага воспаления, прекращение выделения гнойного экссудата и стимуляцию репаративных процессов в ране, что в итоге вело к более быстрому выздоровлению. Исследования свидетельствуют о целесообразности совместного применения ципрофлоксацина с окситоцином и смесью полиэтиленоксидов при лечении гнойных ран в I фазу раневого процесса, а во II и III фазы — комбинацию ципрофлоксацина с окситоцином и кремнийорганическим глицерогидрогелем, что расширяет арсенал препаратов, эффективных в отношении хирургической инфекции мягких тканей.

Как известно, гипоталамические нонапептиды (вазопрессин и окситоцин) обладают широким диапазоном действия, являясь важнейшими регуляторными продуктами хозяина, принимающими участие в формировании гомеостаза организма [13]. Определена адаптогенная функция нонапептидов, реализующаяся в инфекционном процессе, обусловленном персистирующими патогенами [14].

Рассмотрение механизмов защитного действия окситоцина при инфекции выявило его опосредованное действие на микроорганизмы через иммуномодулирующий эффект: усиление бластной трансформации лимфоцитов, фагоцитарной реакции макрофагов [15] и прямое воздействие препарата на клетки прокариот за счёт подавления персистентного потенциала [8], включая биоплёнокообразование [9]. Предполагается, что слабый антимикробный эффект нонапептида связан преимущественно с влиянием препарата на клеточную стенку микроорганизмов, поскольку атомно-силовая и электронная микроскопия выявили физические изменения жёсткости цитоплазматической мембраны, дезорганизацию клеточной поверхности, а также разрыхление и везикуляцию нуклеоидных компонентов бактерий под действием окситоцина [14].

Обнаружено инсулиноподобное действие окситоцина *in vitro* и в эксперименте на животных, что реализуется путём увеличения синтеза гликогена из глюкозы, торможением липолиза и повышением внутриклеточного образования

H_2O_2 [16]. Описана способность окситоцина стимулировать секрецию эндогенного инсулина в ряде работ [17, 18]. Помимо этого, имеется положительный опыт применения окситоцина при лечении гнойных заболеваний мягких тканей на фоне сахарного диабета, диабетических гнойно-некротических поражений стоп. Была разработана оригинальная методика лечения больных с диабетическими гнойно-некротическими поражениями стоп, включающая применение окситоцина в ходе комплексного лечения [19]. Исследуя биоптаты (материалы, полученные путём биопсии) из зон поражений, авторы выявили уменьшение некробиотических и некротических изменений в тканях кожи, гиподермы и скелетных мышцах, увеличение синтеза ДНК в адвентициальных клетках, фибробластах и эндотелиоцитах. Включение в комплексную терапию окситоцина в определённой степени корригировало нарушенную в условиях сахарного диабета клеточную репродукцию. Окситоцин оказывал существенное стимулирующее влияние на репаративную регенерацию тканей в ране у больного сахарным диабетом, что приводило к эффективному очищению раны и формированию полноценной грануляционной ткани, создающей адекватные условия для репарации раневой поверхности.

Интегративные взаимоотношения микробиоты и хозяина. Как же складываются такие отношения? Насколько мы продвинулись в понимании этого вопроса? Известно, что грамотрицательные бактерии способны взаимодействовать с сигнальными молекулами иммунной системы человека, к которым относят полипептидные сигнальные молекулы — цитокины. Баланс этих регуляторных молекул важен для гомеостаза человека, так как цитокины принимают участие в регуляции иммунного ответа при инфекции [20]. Выработка цитокинов в ответ на присутствие микроорганизмов предполагает не только опосредованный (через регуляцию иммунитета), но и прямой контакт бактерий с данными сигнальными молекулами. В связи с этим было изучено влияние цитокинов на физиологические свойства (рост/размножение) бактерий в условиях *in vitro* [21]. Оказалось, что интерлейкин IL-1, IL-2, IL-6, интерферон (INF) — γ [22], фактор некроза опухоли (TNF) — α [23] способствуют росту бактерий, за исключением IL-4 [24]. На модели культуры чумной палочки (*Yersinia pestis*) было показано наличие микробного рецептора, белка Caf1A (антиген сборки капсулы F1), локализованного в наружной мембране, способного связываться с IL-1 β [25]. В наружной мембране синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) обнаружен белок, специфически связывающийся с INF- γ , что приводит к продукции сидерофора пиоциа-

нина псевдомонады и активации механизмов кворума данного вида бактерий [26].

Сегодня признано, что микробиота со своей стороны способна оказывать влияние на продукцию определённого вида цитокинов в качестве ростовых факторов и стимуляции/супрессии их синтеза [27]. Некоторые патогенные и условно-патогенные бактерии секретируют ферменты, позволяющие микроорганизмам расщеплять основные виды органических макромолекул. Инактивация цитокинов, являющихся продуктом активированных Т-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток, может повлечь значительные нарушения механизмов врождённого и адаптивного иммунитета.

Ещё одно подтверждение интеграции микробиоты и хозяина посредством влияния сигнальных молекул микроорганизмов на иммунитет человека получено в работе А.С. Петровского (2012). Автор выявил изменение функциональной активности и субстратной специфичности лизоцима под влиянием гомологов алкилоксибензолов (АОБ). Выяснилось, что лизоцим, модифицированный С7-АОБ, активен как в отношении хитина и, следовательно, грибов, так и интактных дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae*. Максимальный выход редуцирующих сахаров в обоих вариантах наблюдался при концентрации С7-АОБ 2 мг/мл [28].

Анализ приведённых данных свидетельствует, что интеграция молекулярных систем микросимбионтов и макропартнёра (хозяина), вероятно, осуществляется посредством сигнальных молекул: со стороны микробиоты — низкомолекулярных метаболитов, медиаторов кворума и др., а со стороны хозяина — медиаторов гормональной и иммунной систем. Не исключено, что в условиях симбиоза сформирована единая регуляторная среда, определяющая многообразие этих связей. Примером тому может служить кишечно-мозговая ось (бинаправленная коммуникативная система, посредством которой мозг модулирует функции желудочно-кишечного тракта, и наоборот), которая вызывает у исследователей большой интерес [29]. Ещё в работе Дж. Камары (2009) описана двусторонняя связь между желудочно-кишечным трактом и мозгом, имеющая большое значение для поддержания гомеостаза организма человека, в основе которого лежит гормональная, иммунологическая и нейронная регуляция. Регуляция гомеостаза кишечной микробиоты организма хозяина, по всей видимости, осуществляется через специализированные (дендритные) клетки, которые поддерживают коммуникативные связи с другими микробными клетками, в конечном счёте сигналы поступают в гипоталамо-гипофизарную систему (ГГНС) для принятия правильного реше-

ния — нужна защита хозяина или нет? Вот почему справедливо считают, что "разговор" микробов друг с другом и с хозяином — важнейшее звено в принятии решения, то есть разговор микроорганизмов — важнейшая компонента общения [29, 30].

Следует признать, что связь кишечной микробиоты с поведенческими реакциями хозяина представляет интерес не только для клиницистов, но и для специалистов-теоретиков [31]. Используется даже термин "ось микробиота — кишечник — мозг" (ось МКМ). Выявление корреляции состояния пациентов (энцефалопатия, депрессия, беспокойство и др.) с изменением кишечной микробиоты подтверждено исследованиями *in vitro*, в которых было показано, что кишечные инфекции, обусловленные патогенными бактериями, вызывают у экспериментальных животных тревогу, регулируя уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) у мышей [32], тогда как назначение пробиотиков (*Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus helveticus*) приводило к снижению беспокойства.

Роль микробного фактора, в частности микробиома, трудно переоценить, и уж если он создан природой и сосуществует с хозяином много веков, то остаётся лишь понять его физиологическое назначение. Нетрудно заметить, что наличие в организме млекопитающих такого универсального и мощного центра управления здоровьем, как ГГНС, продуцирующей нонапептидные нейросекреторные гипоталамические гормоны (окситоцин и вазопрессин), не может оставить микробиом "без работы". Оказалось, что кишечная микрофлора, стимулируя иммунную защиту хозяина, защищает организм весьма любопытным способом — за счёт транслокации полезной микрофлоры хозяина и её метаболитов [33]. И это не единственно полезная функция гипоталамического гормона окситоцина. Известно, что он осуществляет многофункциональную защиту хозяина: вмешивается в репродуктивную функцию, в процессы ожирения, влияет на социальное поведение, улучшает настроение и самочувствие и, наконец, поддерживает качество жизни и здоровье [34].

Микробная регуляция продукции нейропептидного гормона окситоцина в эксперименте стала возможной при введении хозяину пробиотических модельных микроорганизмов, а это открывает перспективы в получении новых биоэффектов микробиоты. Связь окситоцина с процессами ожирения, репродуктивного здоровья, врождённого иммунитета вкупе с уже приведёнными материалами даёт основание признать этот нейрогормон универсально-глобальным гормональным регулятором, определяющим новые возможности в улучшении нашего физического, интеллектуального и социального статуса (здоровья). Не исключено, что описанные эффекты полезной работы окситоцина в регуляции гомеостаза хозяина ещё не раскрыты полно-

стью, но это дело лишь времени и смелости ума. Уже сегодня возросший интерес к этой проблеме является залогом новых находок и решений в описанном нами треугольнике: ГНС—окситоцин—микробиота. А это уже новый свет, появившийся в конце "туннеля".

ЛИТЕРАТУРА

1. *Поленов А.Л.* Гипоталамическая нейросекреция. Л.: Наука, 1968.
2. *Лазаренко Ф.М.* Закономерности роста и превращения тканей и органов в условиях культивирования их в организме. М.: Медицина, 1959.
3. *Стадников А.А.* Роль гипоталамических нейропептидов во взаимодействии про- и эукариот (структурно-функциональные аспекты). Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 2001.
4. *Бухарин О.В.* Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина, 1999.
5. *Чернова О.Л.* Антилизоцимная активность стафилококков, выделенных при бактерионосительстве. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Челябинск, 1989.
6. *Курлаев П.П.* Роль факторов бактериальной персистенции в патогенезе, прогнозировании и обосновании выбора метода лечения больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Автореф. дисс.... докт. мед. наук. Оренбург, 2001.
7. *Абрамзон О.М.* Биологические свойства возбудителей и их коррекция при острых гнойных заболеваниях лёгких и плевры. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Оренбург, 2004.
8. *Абрамзон О.М., Бухарин О.В., Курлаев П.П. и др.* Лечение острых гнойно-воспалительных заболеваний лёгких и плевры под контролем факторов персистенции микроорганизмов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2004. № 4. С. 13-16.
9. *Скоробогатых Ю.И. и др.* Экспериментальное изучение комбинации ципрофлоксацина с окситоцином на образование биоплёнок условно-патогенными бактериями // Журнал микробиологии. 2010. № 6. С. 3-7.
10. *Кириллов Д.А.* Лекарственная регуляция персистентных свойств микроорганизмов. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2004.
11. Патент РФ № 2306947. Способ лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей микробной этиологии / Ю.И. Скоробогатых, П.П. Курлаев, О.В. Бухарин и др. // Бюллетень № 27 от 27.09.2007.
12. Патент РФ № 2466720. Способ лечения гнойных ран в эксперименте / О.В. Бухарин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин и др. // Бюллетень № 32 от 20.11.2012.
13. *Наточин Ю.В.* Гомеостаз // Успехи физиологических наук. 2017. № 4. С. 3-15.
14. *Стадников А.А., Бухарин О.В.* Гипоталамическая нейросекреция и структурно-функциональный гомеостаз про- и эукариот. Оренбург: Изд-во ОрГМА, 2012.
15. *Бухарин О.В., Васильев Н.В., Володина Е.П.* Окситоцин и вазопрессин — регуляторы иммунного гомеостаза // Регуляция иммунного гомеостаза. Тезисы 3-го Всесоюзного симпозиума. 1982. С. 129-130.
16. *Роик В.И.* Участие вазопрессина и окситоцина в регуляции уровня гликемии и обмена углеводов в печени // Вестник хирургии. 1987. № 4. С. 75-77.
17. *Абельсон Ю.О.* Метаболическое действие нейрогипофизарных гормонов // Успехи физиологических наук. 1985. Т. 16. № 2. С. 33-60.
18. *Gao L.Y., Drews G., Nenguin M. et al.* Mechanisms of the stimulation of insulin release by arginin-vasopressin in normal mouse islets // Biol. Chem. 1990. V. 256. № 26. P. 238-291.
19. *Гавриленко В.Г.* Клиническое обоснование применения окситоцина в комплексном лечении диабетических гнойно-некротических поражений стоп. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2000.
20. *Lambert G.P.* Stress-induced gastrointestinal barrier dysfunction and its inflammatory effects // J. Anim. Sci. 2009. № 87. P. 101-108.
21. *Lesouhaitier O., Veron W., Chapalain A. et al.* Gram-Negative Bacterial Sensors for Eukaryotic Signal Molecules // Sensors. 2009. № 9. P. 6967-6990.
22. *Hogan J.S., Todhunter D.A., Smith K.L. et al.* Growth responses of coliform bacteria to recombinant bovine cytokines // J. Dairy Sci. 1993. № 76. P. 978-982.
23. *Luo G., Niesel D.W., Shaban R.A. et al.* Tumor necrosis factor alpha binding to bacteria: evidence for a high-affinity receptor and alteration of bacterial virulence properties // Infect. Immun. 1993. № 61. P. 830-835.
24. *Denis M., Campbell D., Gregg E.O.* Interleukin-2 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulate growth of a virulent strain of *Escherichia coli* // Infect. Immun. 1991. № 5. P. 1853-1856.
25. *Zav'yalov V.P., Chernovskaya T.V., Navolotskaya E.V. et al.* Specific high affinity binding of human interleukin 1 beta by Caf1A usher protein of *Yersinia pestis* // FEBS Lett. 1995. № 371. P. 65-68.
26. *Wu L., Holbrook C., Zaborina O. et al.* *Pseudomonas aeruginosa* expresses a lethal virulence determinant, the PA-I lectin/adhesin, in the intestinal tract of a stressed host: the role of epithelia cell contact and molecules of the quorum sensing signaling system // Ann. Surg. 2003. № 238. P. 754-764.
27. *Романова Ю.М., Алексеева Н.В., Степанова Т.В. и др.* Влияние фактора некроза опухоли на размножение вегетативных и некультивируемых форм сальмонелл // Журнал микробиологии. 2002. № 4. С. 20-25.
28. *Петровский А.С.* Структурная модификация ферментных белков для изменения эффективности катализируемых реакций. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2012.
29. *Майер Э.* Второй мозг. М.: Альпина НОН-фикшн, 2018.
30. *Camara J., Wang Z., Nunes-Fonseca C. et al.* Integrin-mediated axoglial interactions initiate myelination in

- the central nervous system // *The J. of cell biology*. 2009. V. 185. P. 699-712.
31. Бурмистрова А.Л., Филипова Ю.Ю., Тимофеева А.В. Микробный консорциум и окситоцин в социальном поведении детей с расстройствами аутистического спектра // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018. № 4. С. 62-67.
32. Sudo N., Chida Y., Aiba Y. *et al.* Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice // *J. Physiol.* 2004. V. 558. P. 263-275.
33. Тарасенко В.С., Фадеев С.Б., Бухарин О.В. Хирургическая инфекция мягких тканей (клинико-микробиологический аспект). Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 2015.
34. Poutahidis T., Kearney S.M., Levkovich T. *et al.* Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin. 2013. *PLoS One* 8: e78898.

MECHANISMS OF THE NATURAL DEFENSES OF HOSTS TO INFECTION

© 2019 O.V. Bukharin

*FSIS (Federal State Institution of Science) Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences,
Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia*

E-mail: onckadri@mail.ru

Received 27.12.2018

Revised version received 27.12.2018

Accepted 15.04.2019

The relationship of humans and microbes is an eternal topic. Do microbes bring any benefits or only harm? As years pass, new microbiological technologies appear, new facts regarding the coexistence of microbes and human are discovered, and new understanding of our life together with microbes is achieved. The mechanisms of the host's natural defenses from infection are considered in this article, with three participants of this chain examined in particular: the hypothalamic-pituitary system, oxytocin, and microbiota. Outwardly, these structures are independent of each other: the central switchboard that provides the universal regulation of our behavior, decision-making, and health is the human brain. It regulates the work of the main vital organs through the production of the neurohormone oxytocin, and it was recently discovered that intestinal microflora (microbiota) participates in this regulation. Thus, the loop is closed, and the question arises: do microbes really control us? Let us examine this more closely.

Keywords: hypothalamic-pituitary neurosecretory system, oxytocin, microbiota, microsymbiogenesis, infection, homeostasis, persistence.