

В.К. Ильин¹, З.О. Соловьева¹, М.П. Рыкова¹,
М.А. Скедина¹, А.А. Ковалева¹, А.М. Носовский¹,
А.С. Шеблаева¹, В.Н. Царев², М.С. Подпорин², О.В. Быстрова³,
О.А. Гизингер⁴, С.М. Ловцевич³, Д.В. Комиссарова¹



¹Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

³Институт аналитической токсикологии, Красногорск, Московская область, Российская Федерация

⁴Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Взаимосвязь изменения орального микробиоценоза и мукозального иммунитета в условиях 14-суточной изоляции человека в гермообъекте с искусственной средой обитания

326

Обоснование. Изменение состава микроорганизмов в полости рта человека является адаптационным процессом организма. Инфекции будут особенно сильно манифестироваться в экстремальных условиях, в особенности во время длительного пребывания в условиях космического полета, где космонавт подвергается различным неспецифическим нагрузкам. **Цель исследования** — комплексная оценка влияния условий 14-суточной изоляции человека в гермообъекте с искусственной средой обитания и после изоляционного периода на состояние естественных барьеров колонизации тканей пародонта. **Методы.** В ходе эксперимента 6 испытуемых-добровольцев (4 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 24 до 45 лет в течение 14 сут находились в замкнутом герметичном пространстве, имитирующем капсулу космического корабля. Затем с 6-х по 18-е сут после выхода из эксперимента опытная группа (4 человека) принимала аутопробиотики на основе *Lactobacillus spp.* 1 раз в день утром натощак. В этот период контрольная группа (2 человека) принимала препарат Линекс (Лебенин®: *Lactobacillus acidophilus* (species *L.gasseri*) — 300 мг, *Bifidobacterium infantis* — 300 мг, *Enterococcus faecium* — 300 мг, лактоза — 50 мг). Для оценки состояния пародонта были использованы следующие методы: традиционный бактериологический анализ (БАК), газовая хроматография масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ), ультразвуковая доплеровская флоуметрия (УЗДФ), иммуноферментный анализ (ИФА). Фиксировались качественные и количественные изменения микробиоты полости рта, концентрация иммуноглобулинов (sIgA, IgM) и цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1β, IL-4, INFγ, TNFα) в пробах пародонта. Исследовали количество пародонтопатогенов и региональный кровоток в пародонте в условиях длительного нахождения в герметично замкнутом пространстве. **Результаты.** По сравнению с фоновым периодом на 14-е сут пребывания в условиях изоляции у испытуемых наблюдался количественный рост облигатных пародонтопатогенов. Впоследствии существовала тенденция к оптимизации микробиоценоза за счет использования про- и аутопробиотических средств. Анализ параметров и особенностей мукозального иммунитета выявил на заключительном этапе экспериментального воздействия повышение уровня иммуноглобулинов (IgM, sIgA) и провоспалительного цитокина TNFα. Отмечалось увеличение кровотока в артериоло-венулярном звене микроциркуляторного русла тканей пародонта после выхода из изоляции. **Заключение.** Проведенные исследования выявили нарушения колонизационной резистентности организма обследуемых на уровне барьеров, формируемых протективной микрофлорой, формируемых покровными тканями (изменение капиллярного кровотока) и на уровне факторов гуморального иммунитета.

Ключевые слова: пародонт, иммуноглобулины, цитокины, микроциркуляция, дисбиотические состояния, метод масс-спектрометрии микробных маркеров, метод бактериологического анализа

Для цитирования: Ильин В.К., Соловьева З.О., Рыкова М.П., Скедина М.А., Ковалева А.А., Носовский А.М., Шеблаева А.С., Царев В.Н., Подпорин М.С., Быстрова О.В., Гизингер О.А., Ловцевич С.М., Комиссарова Д.В. Взаимосвязь изменения орального микробиоценоза и мукозального иммунитета в условиях 14-суточной изоляции человека в гермообъекте с искусственной средой обитания. *Вестник РАМН.* 2022;77(5):326–335. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2117>

Обоснование

Изменение микробиоты полости рта человека — адаптационный процесс организма. Бактериальный симбиоз может нарушаться при воздействии неблагоприятных факторов, таких как хронический стресс, курение, скудное, несбалансированное питание, недостаточная гигиена полости рта, наличие некачественных протезов и пломб, злоупотребление лекарственными препаратами, наличие соматических заболеваний [1, 2].

Изменение соотношения представителей нормальной микрофлоры со снижением числа или исчезновением некоторых видов микроорганизмов за счет увеличения количества других и появлением представителей патогенной микрофлоры, которые обычно встречаются в незначительном количестве или совсем не определяются, называется дисбактериозом [3]. Однако, учитывая тот важный факт, что микробиоценоз как в норме, так и при патологии представлен не только бактериями, но и вирусами, грибами, бактероидами, споровыми фор-

мами микроорганизмов и пр., в клиническую практику был введен другой термин, наиболее адекватно отражающий патофизиологическую сущность нарушений экологии ротовой полости, — «дисбиоз» [4].

Основными индукторами дисбиоза полости рта, приводящими к заболеваниям пародонта, являются микроорганизмы, формирующие биопленку в ротовой полости — *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* [5–7], *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces* spp., *Candida* spp., а также условно патогенные представители — *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Corynebacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Prevotella* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces viscosus*, *Candida glabrata* [8].

Инфекции, вызванные представителями данного биоценоза, будут особенно сильно манифестироваться в экстремальных условиях, особенно во время длительного пребывания в условиях космического полета, где космонавт подвергается различным неспецифическим нагрузкам, таким как искусственная среда обитания, нахождение в гермозамкнутом объекте, эмоциональное напряжение, изменение гравитации, рациона питания и т.д. В условиях космического полета в герметичной кабине корабля с поверхности кожи и полости рта постоянно выделяются и загрязняют среду обитания продукты жизнедеятельности микроорганизмов: эпителиальные клетки, чешуйки эпидермиса, микроорганизмы, капли слюны.

При этом человек сам подвергается воздействию вредных веществ, накапливающихся в замкнутой воздушной среде [9]. Своевременная диагностика и поддержание гомеостаза полости рта являются одним из ключевых моментов во время космических полетов.

Поддержанию гомеостаза полости рта способствуют особенности состава и свойств ротовой жидкости. Играя ведущую роль в системе мукозального иммунитета, ротовая жидкость обеспечивает нормальное функциональное состояние зубов, слизистой оболочки полости рта и пародонта. Особое место в ее составе занимают иммуноактивные пептиды [10]. Накопленные на сегодняшний день данные обоснованно связывают возникновение инфекционной патологии полости рта с уровнем секреторного иммуноглобулина А (sIg A) [11]. Не менее важным представляется изучение продукции цитокинов, возрастающий интерес к которым проявляется на современном этапе развития представлений о роли провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17A в патогенезе воспаления при заболеваниях десен — гингивите и пародонтите, в том числе в условиях стресса [12, 13].

Важными задачами исследований в области пародонтологии следует считать изучение реакции микроциркуляторного русла (МЦР).

Цель исследования — комплексная оценка влияния условий 14-суточной изоляции человека в гермообъекте с искусственной средой обитания и после изоляционного периода на состояние естественных барьеров колонизации тканей пародонта.

V.K. Ilyin¹, Z.O. Solovieva¹, M.P. Rykova¹, M.A. Skedina¹,
A.A. Kovaleva¹, A.M. Nosovsky¹, A.S. Sheblaeva¹, V.N. Tsarev², M.S. Podporin², O.V. Bystrova³,
O.A. Gizinger⁴, S.M. Lovtsevich³, D.V. Komissarova¹

¹Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³Institute of Analytical Toxicology, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation

⁴Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

The Relationship of Changes in Oral Microbiocenosis and Mucosal Immunity in the Conditions of 14-Day Isolation of a Person in a Hermetic Object with an Artificial Habitat

Background. Changes in the human oral microbiota is an adaptive process. Infections will be particularly manifest in extreme conditions, especially during a long stay in space flight, where the astronaut is exposed to various nonspecific stresses. **Aim** — the aim of the work is to estimate the complex influence of 14-day isolation conditions of human being in sealed environment on the state of natural barriers of periodontal colonization.

Methods. During the experiment 6 volunteer subjects (4 men and 2 women) aged 24 to 45 years old were confined for 14 days to an air-tight space simulating a spaceship capsule. Then from 6 to 18 days after leaving the experiment the experimental group (4 people) received *Lactobacillus* spp. autoprobiotics once a day on an empty stomach in the morning. During this period the control group (2 persons) took Linex (*Lebenin*®: *Lactobacillus acidophilus* (species *L. gasseri*) — 300 mg, *Bifidobacterium infantis* — 300 mg, *Enterococcus faecium* — 300 mg, lactose — 50 mg). Qualitative and quantitative changes of oral microbiota, concentration of immunoglobulins (sIgA, IgA, IgM) and cytokines (IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-4, INF γ , TNF α) in periodontal samples were recorded. The number of periodontopathogens and regional blood flow in the periodontium under conditions of prolonged confinement and hypokinesia were studied. **Results.** In comparison with the background period during the time of isolation, a quantitative growth of obligate periodontopathogens was observed in the subjects. This was accompanied by increased levels of immunoglobulins (IgM, IgA, sIgA) and pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8). There was an increase in blood flow in the arteriolo-venular part of the microcirculatory channel of periodontal tissues after leaving isolation. Subsequently, there was a tendency to optimize microbiocenosis through the use of probiotic and autoprobiotic agents. Along with this, there was a decrease of anti-inflammatory interleukin IL-4 practically to the initial values on the 18th day.

Keywords: periodontium, immunoglobulins, cytokines, microcirculation

For citation: Ilyin VK, Solovieva ZO, Rykova MP, Skedina MA, Kovaleva AA, Nosovsky AM, Sheblaeva AS, Tsarev VN, Podporin MS, Bystrova OV, Gizinger OA, Lovtsevich SM, Komissarova DV. The Relationship of Changes in Oral Microbiocenosis and Mucosal Immunity in the Conditions of 14-Day Isolation of a Person in a Hermetic Object with an Artificial Habitat. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(5):326–335. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2117>

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое нерандомизированное неконтролируемое проспективное исследование

Условия проведения

Работа была проведена на базе ИМБП РАН в марте-апреле 2021 г.

Описание вмешательства

Исследование было включено в научную программу 14-суточного изоляционного эксперимента, проведенного на базе ИМБП РАН.

В ходе эксперимента 6 испытуемых-добровольцев (4 мужчины и 2 женщины) в возрасте от 24 до 45 лет в течение 14 сут находились в замкнутом, герметичном пространстве, имитирующем капсулу космического корабля. Взятие проб проводилось за 7 сут до эксперимента (фон), сразу по выходе из эксперимента, спустя 6 и 18 сут после окончания эксперимента.

Затем с 6-х по 18-е сут после выхода из эксперимента опытная группа (4 человека) принимала аутопробиотики на основе *Lactobacillus* spp. 1 раз в день утром натощак. В этот период контрольная группа (2 человека) принимала препарат Линекс (Лебенин®: *Lactobacillus acidophilus* (species *L. gasseri*) — 300 мг, *Bifidobacterium infantis* — 300 мг, *Enterococcus faecium* — 300 мг, лактоза — 50 мг). В ходе всего эксперимента проводилась комплексная оценка состояния тканей пародонта, включающая клинические, микроциркуляторные, микробиологические и иммунологические исследования.

В экспериментальном комплексе поддерживались следующие условия:

- температура воздуха в гермообъекте — от 20 до 25 °С;
- содержание кислорода в гермообъекте — от 18 до 21%;
- содержание углекислого газа в гермообъекте — от 0 до 0,3%.

Питание по основным пищевым ингредиентам — 2790–2800 кКал/сут.

Гигиена полости рта проводилась 2 раза сутки (утром и вечером) с помощью двухфазной зубной пасты «РемарсГель» (Россия). Все исследования проводились натощак, перед чисткой зубов.

Методы регистрации исходов

В качестве комплексной оценки состояния пародонта были использованы следующие методы: традиционный бактериологический анализ (БАК), газовая хроматография масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ), ультразвуковая доплеровская флоуметрия (УЗДФ), иммуноферментный анализ (ИФА), рН-метрия.

Для проведения бактериологического анализа выполняли посевы на питательных средах (HiCrome Candida Agar, Staphylococcus Agar No. 10, Columbia Blood Agar Base, Columbia Blood Agar Base + Staph Strepto Supplement, Columbia Blood Agar + on Spore Anaerobic Supplement — среды производства HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия).

Для исследования МСММ проводилось взятие нестимулированной слюны в течение 2 мин с помощью стандартной стерильной пробирки для забора слюны. Исследование МСММ проводилось по стандартной процедуре по Г.А. Осипову [14–16] на специализированной модификации газового хроматографа масс-спектрометра — микробиологический анализатор «МАЭСТРО» (ООО «Интерлаб», Россия).

Отбор ротовой жидкости производился между 12/11, 21/22, 31/32, 41/42 резами, вне приема пищи, в первой половине дня.

Концентрация иммуноглобулинов (sIgA, IgM) и цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1 β , I-L4, INF γ , TNF α) в ротовой жидкости определялась методом ИФА с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест», Россия. Взятие проб ротовой жидкости выполнялось снаружи между 1-м и 2-м резами справа, слева, на верхней и нижней челюсти. Пробы отбирались стерильными тампонами, которые прикладывались к месту отбора на 2 мин. Взятие проб безболезненно и нетравматично. Эта методика была применена при определении иммуноглобулинов в ротовой жидкости космонавтов непосредственно в условиях длительного космического полета. Были получены данные об изменении концентрации иммуноглобулинов до, во время и по окончании полета [17].

Оценка кровотока в тканях пародонта проводилась методом УЗДФ. Для этого применяли ультразвуковой высокочастотный доплерограф «Минимакс Допплер-К» (Санкт-Петербург, Россия) с ультразвуковым датчиком непрерывного излучения, рабочая частота которого составляла 20 МГц.

Этическая экспертиза

Исследование рассмотрено и одобрено Комиссией по биомедицинской этике ИМБП РАН (протокол № 573 от 1 апреля 2021 г.). Все участники эксперимента дали информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Для анализа бактериологических данных использовали однофакторный дисперсионный анализ при помощи пакета прикладных программ Statistica 12.5. Для оценки на нормальность выборки использовали W-тест Шапиро–Уилка. Проверку на однородность дисперсий проводили по критерию Levene test. При нарушении условий применения дисперсионного анализа использовали непараметрический критерий Вилкоксона для связанных групп с принятым уровнем значимости $p < 0,05$.

Статистический анализ для оценки скорости кровотока в тканях пародонта был проведен при помощи пакета прикладных программ Statistica 7.0, с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для связанных групп с принятым уровнем значимости $p = 0,05$.

Результаты

Основные результаты исследования

Использование дисперсионного анализа при обработке экспериментальных бактериологических данных показано на примере анализа проб ротовой жидкости. Первоначально были получены однородные выборки, к которыми затем применялся статистический анализ.

Методом МСММ была выявлена следующая микрофлора: *Lactobacillus* spp., *Veillonella* spp., *Porphyromonas* spp., *Candida* spp. Из данных, представленных на рис. 1–4, видно, как на выходе из эксперимента у всех участников идет рост показателей, что также подтверждается предыдущими исследованиями в этой области [18–21], с постепенным снижением на 6-е и 18-е сут, приближенные к фоновым значениям (показатели на входе в эксперимент).

Бактериологический метод выявил наличие следующих микроорганизмов: рост *Streptococcus mutans*,

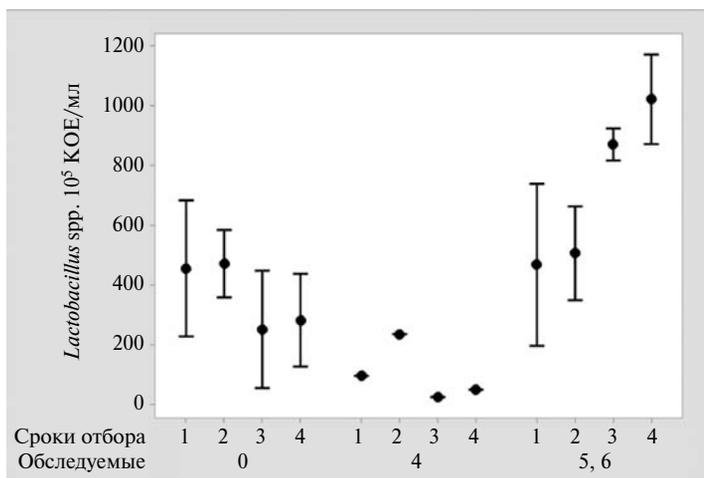


Рис. 1. Содержание *Lactobacillus* spp. в ротовой жидкости у обследуемых по результатам исследования методом МСММ. Сроки отбора проб: 1 — на входе в эксперимент; 2 — на выходе из эксперимента; 3 — спустя 6 дней после окончания эксперимента; 4 — спустя 18 дней после окончания эксперимента. Группы: 0 — участники от 1 до 3-го; 4 — четвертый участник; 5, 6 — соответствует номерам участников. По вертикальной оси — уровень содержания *Lactobacillus* spp. (10^5 КОЕ/мл)

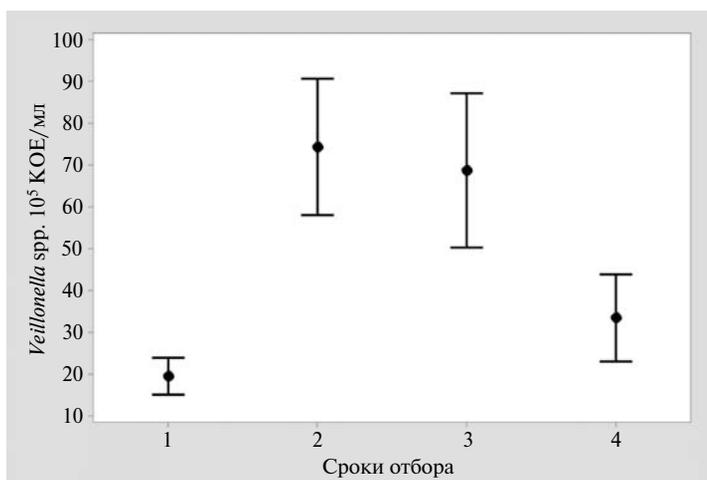


Рис. 2. Содержание *Veillonella* spp. в ротовой жидкости у всех участников по результатам исследования методом МСММ. По горизонтальной оси — сроки отбора проб: 1 — на входе в эксперимент; 2 — на выходе из эксперимента; 3 — спустя 6 дней после окончания эксперимента; 4 — спустя 18 дней после окончания эксперимента. По вертикальной оси — уровень содержания *Veillonella* spp. (10^5 КОЕ/мл)

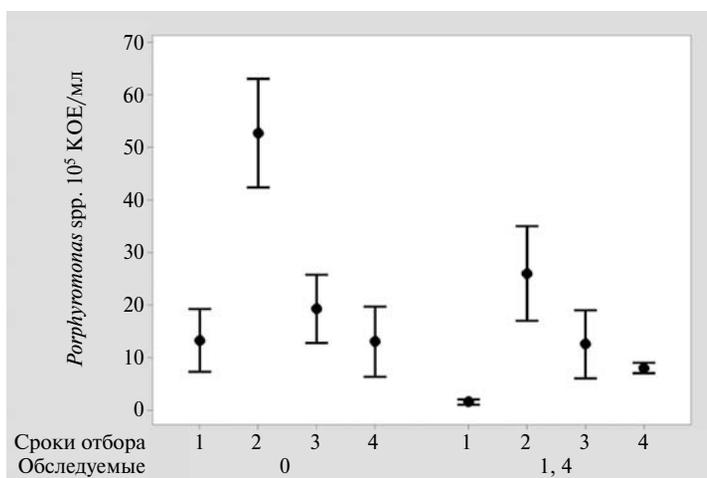


Рис. 3. Содержание *Porphyromonas* spp. в ротовой жидкости у обследуемых по результатам исследования методом МСММ. По горизонтальной оси — сроки отбора проб и группы. Сроки отбора проб: 1 — на входе в эксперимент; 2 — на выходе из эксперимента; 3 — спустя 6 дней после окончания эксперимента; 4 — спустя 18 дней после окончания эксперимента. Группы: 0 — участники 2, 3, 5, 6; 1, 4 — первый и четвертый участники. По вертикальной оси — уровень содержания *Porphyromonas* spp. (10^5 КОЕ/мл)

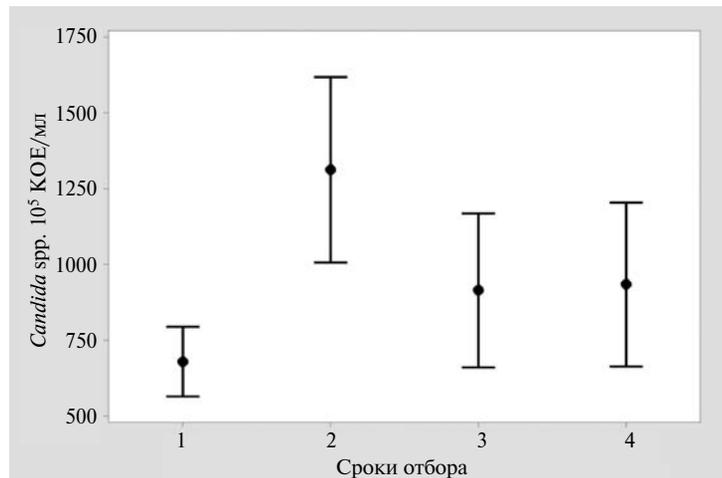


Рис. 4. Содержание *Candida* spp. в ротовой жидкости у всех участников по результатам исследования методом МСММ. По горизонтальной оси — сроки отбора проб: 1 — на входе в эксперимент; 2 — на выходе из эксперимента; 3 — спустя 6 дней после окончания эксперимента; 4 — спустя 18 дней после окончания эксперимента. По вертикальной оси — уровень содержания *Candida* spp. (10⁵ КОЕ/мл)

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus epidermidis*. Как видно из графиков на рис. 5–7, максимально высокие значения показателей получены на выходе из эксперимента, с дальнейшим их нормированием до фоновых (перед входом в эксперимент).

Важный результат проведенного исследования — достоверное повышение содержания IgM и sIgA в ротовой жидкости на 14-е сут эксперимента, причем концентрация последнего достоверно превышала фоновые значения и на 18-е сут после завершения экспериментального воздействия (табл. 1).

Исследование содержания цитокинов в ротовой жидкости позволило отметить ярко выраженный индивидуальный характер изменений. Однако следует отметить, что на 14-е сут пребывания в условиях изоляции происходило статистически значимое повышение уровня TNFα (табл. 2). Интересно, что концентрация этого провоспалительного цитокина на 6-е сут после окончания экспериментального воздействия оставалась выше исходного уровня, а на 18-е сут — даже значительно превышала его. Содержание в ротовой жидкости IFNγ значимо снижалось на 6-е сут после завершения периода изоляции по сравнению с фоном и восстанавливалось до исходных

значений к 18-м сут. Концентрации IL-1β, IL-6, IL-8, IL-4 достоверно не изменялись на протяжении всего эксперимента, однако при этом присутствовали выраженные индивидуальные флуктуации в сторону как увеличения, так и снижения концентрации по сравнению с фоновыми значениями.

По результатам ультразвуковой доплерографии у испытуемых наблюдалось изменение параметров кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР) тканей пародонта. Статистически достоверные изменения получены для показателей, характеризующих артериоло-венулярный кровоток (рис. 8). Для максимальной средней скорости (V_m) отмечается достоверное увеличение относительно фона на 7-е сут после завершения эксперимента на 33% ($p = 0,0425$), для максимальной диастолической скорости (V_d) — для всех исследований после завершения изоляции (на 65,6%, $p = 0,0126$; 69%, $p = 0,006$ и 61,4%, $p = 0,009$ относительно фона соответственно сразу после выхода, на +7-е сут и +18-е сут). Вероятно, данные изменения могут быть связаны с общей реакцией организма на 14-суточную изоляцию в малом объеме. Максимальная диастолическая скорость может косвенно характеризовать общее снижение тонуса сосудов в ходе изоляции

330

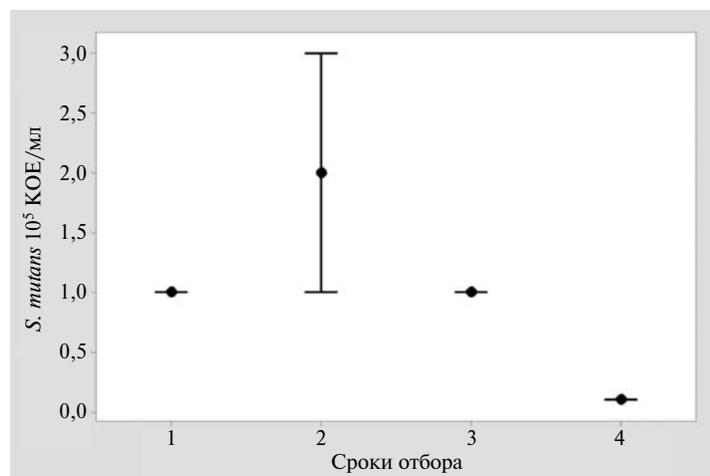


Рис. 5. Содержание *Streptococcus mutans* в ротовой жидкости у всех участников. По горизонтальной оси — сроки отбора проб: 1 — на входе в эксперимент; 2 — на выходе из эксперимента; 3 — спустя 6 дней после окончания эксперимента; 4 — спустя 18 дней после окончания эксперимента. По вертикальной оси — уровень содержания *Streptococcus mutans* (10⁵ КОЕ/мл)

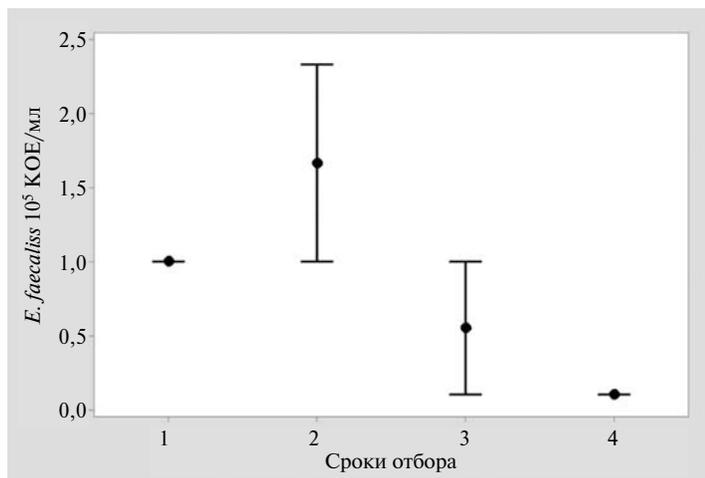


Рис. 6. Содержание *Enterococcus faecalis* в ротовой жидкости у всех участников. По горизонтальной оси — сроки отбора проб: 1 — на входе в эксперимент; 2 — на выходе из эксперимента; 3 — спустя 6 дней после окончания эксперимента; 4 — спустя 18 дней после окончания эксперимента. По вертикальной оси — уровень содержания *Enterococcus faecalis* (10⁵ КОЕ/мл)

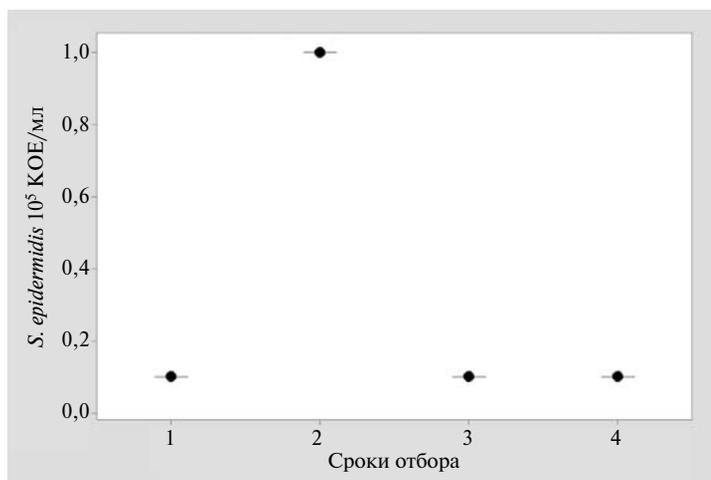


Рис. 7. Содержание *Staphylococcus epidermidis* в ротовой жидкости у всех участников. По горизонтальной оси — сроки отбора проб: 1 — на входе в эксперимент; 2 — на выходе из эксперимента; 3 — спустя 6 дней после окончания эксперимента; 4 — спустя 18 дней после окончания эксперимента. По вертикальной оси — уровень содержания *Staphylococcus epidermidis* (10⁵ КОЕ/мл)

Таблица 1. Содержание иммуноглобулинов в ротовой жидкости испытуемых-добровольцев в условиях 14 сут изоляции

Сроки отбора проб	Концентрация иммуноглобулино, г/л	
	sIgA	IgM
Фон (-7 сут)	0,032 ± 0,005	0,017 ± 0,002
Выход (14 сут)	0,124 ± 0,078*	0,034 ± 0,011*
+6 сут	0,038 ± 0,010	0,020 ± 0,003
+18 сут	0,075 ± 0,031*	0,020 ± 0,003

* — статистически значимые различия по сравнению с соответствующим показателем фона (p < 0,05).

Таблица 2. Содержание цитокинов в ротовой жидкости испытуемых-добровольцев в условиях 14 сут изоляции

Сроки отбора проб	Концентрация цитокинов, пкг/мл					
	IL-8	IL-6	IFNγ, пг/мл	TNFα	IL-1β	IL-4
Фон (-7 сут)	3,397 ± 0,698	0,413 ± 0,138	0,991 ± 0,165	0,356 ± 0,062	0,673 ± 0,138	5,169 ± 0,604
Выход (14 сут)	6,963 ± 1,253	1,402 ± 1,112	1,015 ± 0,145	0,566 ± 0,124*	1,015 ± 0,257	4,773 ± 0,352
+6 сут	3,237 ± 0,666	0,262 ± 0,069	0,718 ± 0,089*	0,579 ± 0,058*	1,095 ± 0,282	6,244 ± 0,525
+18 сут	3,921 ± 1,193	0,196 ± 0,049	1,084 ± 0,131	0,933 ± 0,065*	0,979 ± 0,207	5,213 ± 0,260

* — статистически значимые различия по сравнению с соответствующим показателем фона (p < 0,05).

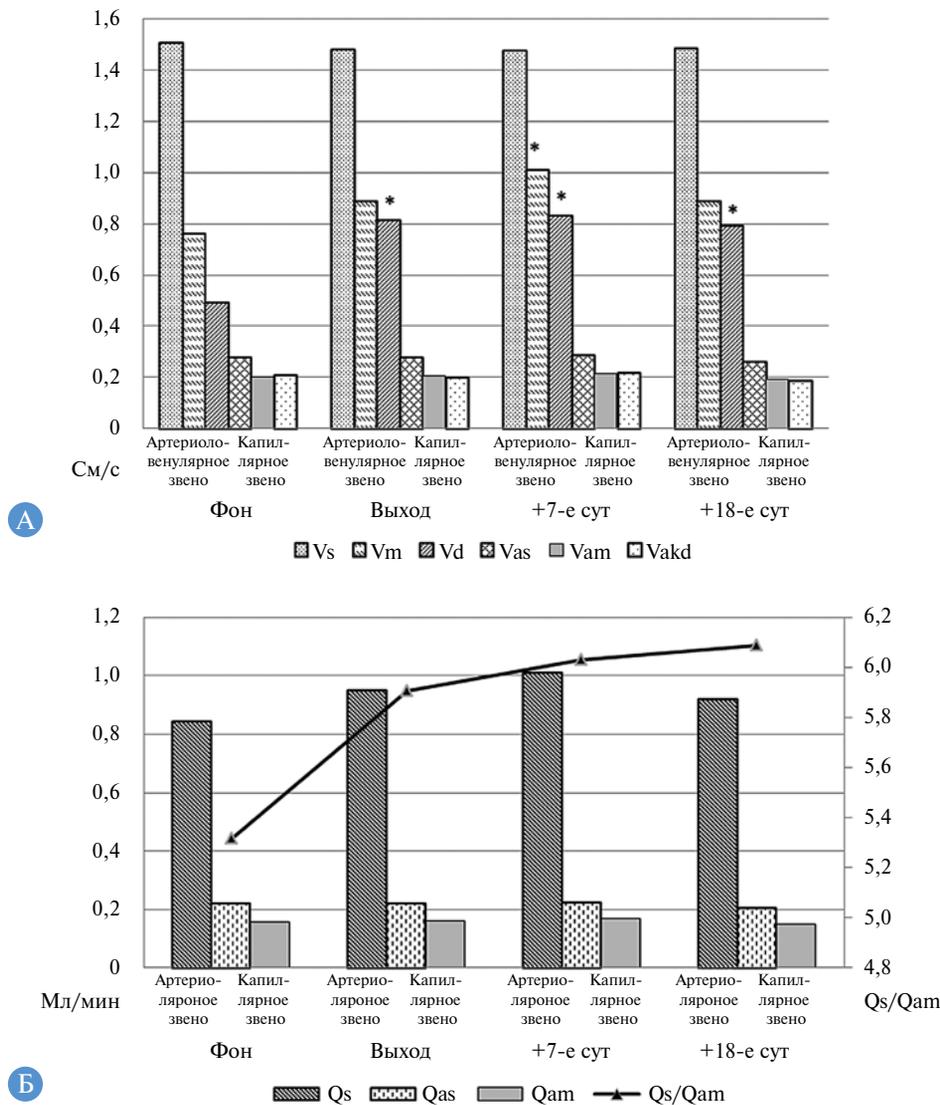


Рис. 8. Динамика линейных (А) и объемных (Б) скоростей кровотока в тканях пародонта

с последующим его реактивным ростом после увеличения объема движения, что подтверждается статистически достоверным увеличением сосудистых индексов (PI, RI) после изоляции на 7-е сут на 21% ($p = 0,0397$) и 8,4% ($p = 0,0487$) и на 18-е сут — на 15% ($p = 0,002$) и 9,2% ($p = 0,0027$) соответственно.

Для максимальной систолической скорости (V_s), а также линейных скоростей, характеризующих кровотоки в капиллярном звене МЦР (V_{as} — средней систолической скорости, V_{am} — средней скорости и V_{akd} — конечной диастолической скорости), статистически значимых изменений не выявлено.

Отмечаются незначительные колебания показателей, характеризующих капиллярный кровоток в МЦР (V_{as} , V_{am} , V_{akd}), со снижением на +18-е сут ниже фонового уровня.

Характеристики объемного кровенаполнения тканей пародонта — систолическая объемная (Q_s), средняя систолическая (Q_{as}) и средняя (Q_{am}) скорости. Они отражают кровотоки через артериолярное и капиллярное звенья МЦР. Соотношение кровенаполнения артериолярного и капиллярного звеньев микроциркуляторного русла (Q_s/Q_{am}) позволяет оценить, происходит ли обеднение капиллярного русла при увеличении потока крови через артериолы (см. рис. 8, Б). После завершения эксперимента

отмечается увеличение доли артериолярного кровотока в МЦР (Q_s/Q_{am}). Учитывая замедление кровотока в капиллярах по данным линейных скоростей и постоянство уровня кровенаполнения в капиллярах, наблюдаемая динамика может быть обусловлена изменением двигательной активности испытуемых.

Обсуждение

Обсуждение основного результата исследования

В связи с растущей потребностью по исследованию космоса, разработкой планирования планетарных полетов вопросы устойчивости человеческого организма к агрессивным факторам космической среды весьма актуальны. Это касается в том числе и состояния естественных процессов колонизации патогенной микрофлорой, включая слизистые и ротоглотку [18–21]. Обнаруженные изменения в процессе 14-суточной изоляции участников наглядно показывают редуцирование организмом защитных групп микроорганизмов, что весьма наглядно иллюстрируется с помощью двух методов — БАК и МСММ. Оба метода показали статистически достоверные значения (различия считали достоверными при уровне значимости

$p < 0,05$) и существенный динамический рост микробиоты у участников на выходе из эксперимента с постепенным снижением всех значений до исходных.

По результатам обоих методов виден явный количественный рост облигатно-анаэробной пародонтопатогенной микрофлоры на выходе из эксперимента (14-е сут), что указывает на реальный риск развития хронического генерализованного пародонтита [22].

При этом в ротовой жидкости наблюдалось повышение содержания sIgA и IgM, провоспалительного цитокина TNF α . С нашей точки зрения, заслуживают внимания результаты определения ряда показателей гуморального иммунитета, в частности повышение уровня IgA и TNF α после завершения экспериментального воздействия при применении пробиотических препаратов. Ранее представлены исследования, которые продемонстрировали, что пробиотики стимулируют врожденный и приобретенный иммунный ответ, вызывают секреторную и системную секрецию IgA, поддерживают гомеостаз активности Th1 и Th2 путем усиления ответов Th1 и ослабления ответов Th2. Например, *L. casei* служат мощным стимулятором продукции IL-6, IL-12, TNF α [23–26]. Клинические исследования выявили индукцию sIgA- и IgA-секретирующих клеточ штаммами *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* [27, 28].

Снижение скорости течения капиллярного кровотока в период изоляции говорит также о факторе угнетения функции кровеносного слоя тканей пародонта, что согласуется с известными литературными данными [29]. В то же время увеличение кровотока в артериоло-веноулярном звене после выхода из эксперимента, по-видимому, может быть связано с увеличением общей двигательной активности после изоляции.

Заключение

Проведенные исследования выявили нарушения колонизационной резистентности организма обследуемых на уровне трех барьеров:

- барьер, формируемый протективной микрофлорой (угнетение протективной и рост пародонтопатогенной микрофлоры);
- барьер, формируемый покровными тканями (изменение капиллярного кровотока);
- факторы гуморального иммунитета (увеличение иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов).

Все это свидетельствует об актуальности работы по укреплению естественных барьеров колонизации пробиотиками и аутопробиотиками.

Дополнительная информация

Работа выполнена при поддержке базовой тематики РАН № 64.2 «Исследование функции желудочно-кишечного

тракта при адаптации организма человека к искусственной среде обитания и способы коррекции дисбактериозов с помощью аутопробиотиков».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.К. Ильин — проведение поисково-аналитической работы, написание статьи, оформление статьи в печать, внесение правок при редактировании, одобрение направления рукописи к публикации; З.О. Соловьева — существенный вклад в проведение исследования, поисково-аналитическую работу, анализ полученных результатов, написание статьи, оформление статьи в печать; М.П. Рыкова — существенный вклад в проведение исследования, поисково-аналитическую работу, анализ полученных результатов, написание и оформление статьи в печать; М.А. Скедина — существенный вклад в проведение исследования, поисково-аналитическую работу, анализ полученных результатов, написание и оформление статьи в печать; А.А. Ковалева — существенный вклад в проведение исследования, поисково-аналитическую работу, анализ полученных результатов, написание и оформление статьи в печать; А.М. Носовский — существенный вклад в проведение исследования, поисково-аналитическую работу, анализ полученных результатов, написание и оформление статьи в печать; А.С. Шеблаева — существенный вклад в проведение исследования, поисково-аналитическую работу, анализ полученных результатов, написание и оформление статьи в печать, внесение правок при редактировании; В.Н. Царев — существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при написании статьи, написание и оформление статьи в печать, внесение правок при редактировании, одобрение направления рукописи к публикации; М.С. Подпорин — существенный вклад в проведение исследования, поисково-аналитическую работу, анализ полученных результатов, написание и оформление статьи в печать; О.А. Гизингер — существенный вклад в проведение исследования, поисково-аналитическую работу, анализ полученных результатов, написание и оформление статьи в печать, внесение правок при редактировании; С.М. Ловцевич — существенный вклад в проведение исследования, поисково-аналитическую работу, анализ полученных результатов, написание и оформление статьи в печать; Д.В. Комиссарова — существенный вклад в проведение исследования, поисково-аналитическую работу, анализ полученных результатов, написание и оформление статьи в печать. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Князева Э.Б., Туркутюков В.Б. Эпидемиология и этиология воспалительных заболеваний пародонта у работников железнодорожного транспорта // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2014. — Т. 57. — № 3. — С. 29–31. [Knyazeva EB, Turkutyukov VB. Epidemiology and etiology of parodontal inflammatory diseases at railway workers. *Pacific Medical Journal*. 2014;57(3):29–31. (In Russ.)]
2. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О. *Профилактическая стоматология: учебник для медицинских вузов*. — М.: Практическая медицина, 2016. — 544 с. [Kuz'mina EM, Yanushevich OO. *Profilakticheskaya stomatologiya: uchebnik dlya medicinskih vuzov*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2016. 544 s. (In Russ.)]
3. Ефимович О.И. *Клинико-лабораторное обоснование терапии дисбактериоза слизистой оболочки рта*: автореф. дис. ... канд.

- мед. наук. — М., 2002. 19 с. [Efimovich OI. *Kliniko-laboratornoe obosnovanie terapii disbakterioza slizistoj obolochki rta*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2002. 19 s. (In Russ.)]
4. Чернин В.В., Парфенов А.И., Бондаренко В.М., и др. *Симбионтное пищеварение человека*: монография. — Тверь: Триада, 2013. — 232 с. [Chernin VV, Parfenov AI, Bondarenko VM, i dr. *Symbiontnoe pishchevarenie cheloveka*: monografiya. Tver': Triada; 2013. 232 s.]
 5. Burt BA. Periodontitis and aging: reviewing recent evidence. *J Am Dent Assoc.* 1994;125(3):273–279. doi: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1994.0034>
 6. Cafiero C, Matarasso S. Predictive, preventive, personalised and participatory periodontology: “the 5Ps age” has already started. *EPMA J.* 2013;4(1):16. doi: [10.1186/1878-5085-4-16](https://doi.org/10.1186/1878-5085-4-16).
 7. Червинец В.М., Червинец Ю.В., Леонтьева А.В., и др. Микробиом полости рта у больных пародонтитом, адгезивные и биопленкообразующие свойства // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2021. — Т. 66. — № 1. — С. 45–51. [Chervinets VM, Chervinets YuV, Leont'eva AV, et al. The microbiome of oral cavity patients with periodontitis, adhesive and biofilm forming properties. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021;66(1):45–51. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51>
 8. Ушаков Р.В., Царев В.Н. *Антимикробная терапия в стоматологии. Принципы и алгоритмы*. — М.: Практическая медицина, 2019. — 240 с. [Ushakov RV, Carev VN. *Antimikrobnaya terapiya v stomatologii. Principy i algoritmy*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2019. 240 s. (In Russ.)]
 9. Дубинин Д.М. *Влияние факторов космического полета на состояние полости рта и кожи людей*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1985. 25 с. [Dubinin DM. *Vliyaniye faktorov kosmicheskogo poleta na sostoyaniye polosti rta i kozhi lyudej*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 1985. 25 s. (In Russ.)]
 10. Amado F, Lobo MJC, Domingues P, et al. Salivary peptidomics. *Expert Rev Proteomics.* 2010;7(5):709–721. doi: <https://doi.org/10.1586/epr.10.48>
 11. Агаева Н.А. Роль секреторного IgA в патологии челюстно-лицевой области // *Фундаментальные исследования*. — 2010. — № 4. — С. 11–16. [Agaeva NA. Rol' sekretornogo IgA v patologii chelyustno-licevoj oblasti. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010;4:11–16. (In Russ.)] Available from: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=6753> (accessed: 09.11.2022).
 12. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol.* 2003;30(2):145–153. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2003.300201.x>
 13. Ertugrul AS, Sahin H, Dikilitas A, et al. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1β and tumor necrosis factor-α in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol Res.* 2013;48(1):44–51. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2012.01500.x>
 14. Осипов Г.А., Федосова Н.Ф., Лядов К.В. Количественный *in situ* микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии // *Здравоохранение и медицинские технологии*. — 2007. — № 5. — С. 20–23. [Osipov GA, Fedosova NF, Lyadov KV. Kolichestvennyj in situ mikrobiologicheskij analiz po lipidnym markeram v biologicheskikh zhidkostyakh s ispol'zovaniem metoda gazovoj hromatografii-mass-spektrometrii. *Zdravooxranenie i medicinskie tekhnologii*. 2007;5:20–23. (In Russ.)]
 15. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах // *Химический анализ в медицинской диагностике*. — М.: Наука, 2010. — С. 293–368. [Osipov GA. Hromato-mass-spektrometriceskij analiz mikroorganizmov i ih soobshchestv v klinicheskikh probah pri infekciyakh i disbiozakh. *Himicheskij analiz v medicinskoj diagnostike*. Moscow: Nauka; 2010. S. 293–368.]
 16. Годков М.А., Осипов Г.А., Федосова Н.Ф., и др. Возможности масс-спектрометрии микробных маркеров в лабораторном мониторинге дисбиозов и инфекций // *Справочник заведующего КДЛ*. — 2011. — № 7. — С. 35–44. [Godkov MA, Osipov GA, Fedosova NF, i dr. Vozmozhnosti mass-spektrometrii mikrobnih markerov v laboratornom monitoringe disbiozov i infekcij. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*. 2011;7:35–44. (In Russ.)]
 17. Ильин В.К., Шумилина Г.А., Соловьева З.О. Исследование состояния полости рта и зубов космонавтов при полетах на МКС (Космический эксперимент «Пародонт-2»). ГНЦ РФ – ИМБП РАН [Il'in VK, Shumilina GA, Solov'eva ZO. Issledovanie sostoyaniya polosti rta i zubov kosmonavtov pri poletah na MKS (Kosmicheskij eksperiment “Parodont-2”). GNC RF – IMBP RAN. (In Russ.)]
 18. Шумилина Г.А., Зарубина К.В. Оценка функционального состояния полости рта космонавтов в условиях космического полета // *Космическая биология и авиакосмическая медицина: материалы XII Конференции*. — М., 2002. — С. 361–362. [Shumilina GA, Zarubina KV. Ocenka funkcional'nogo sostoyaniya polosti rta kosmonavtov v usloviyakh kosmicheskogo poleta. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya medicina: materialy XII konferencii*. Moscow; 2002. S. 361–362. (In Russ.)]
 19. Мальнева Н.С. *Изменение состояния тканей пародонта при воздействии некоторых экстремальных факторов*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 18 с. [Mal'neva NS. *Izmeneniye sostoyaniya tkanej parodonta pri vozdeystvii nekotoryh ekstremal'nyh faktorov*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 1997. 18 s. (In Russ.)]
 20. Шумилина Г.А. Личная гигиена космонавтов // *Орбитальная станция «Мир»*. — М., 2001. — Т. 1. — С. 104–113. [Shumilina GA. Lichnaya gigiena kosmonavtov. *Orbital'naya stantsiya “Mir”*. Moscow; 2001. T. 1. S. 104–113. (In Russ.)]
 21. Шумилина Г.А. Принципы санитарно-гигиенического обеспечения экипажей Международной космической станции // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. — 2008. — Т. 42. — № 6-1. — С. 56–58. [Shumilina GA. Principy sanitarno-gigienicheskogo obespecheniya ekipazhej Mezhdunarodnoj kosmicheskoy stancii. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina*. 2008;42(6–1):56–58. (In Russ.)]
 22. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(12):745–759. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
 23. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9356):512–519. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0)
 24. McNaught CE, MacFie J. Probiotics in clinical practice: a critical review of the evidence. *Nutr Res.* 2001;21(1–2):343–353. doi: [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(00\)00286-4](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(00)00286-4)
 25. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, et al. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):444S–450S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.444s>
 26. Hardy H, Harris J, Lyon E, et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: Homeostasis and immunopathology. *Nutrients.* 2013;5(6):1869–1912. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5061869>
 27. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defences in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(5):755–773. doi: [https://doi.org/10.1016/s1521-6918\(03\)00074-x](https://doi.org/10.1016/s1521-6918(03)00074-x)
 28. De Vrese M, Rautenberg P, Laue C, et al. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr.* 2005;44(7):406–413. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0541-8>
 29. Янушевич О.О., Васюк Ю.А., Арутюнов С.Д., и др. Клинико-инструментальные взаимосвязи показателей суточного

мониторирования артериального давления и регионарного кровотока при заболеваниях пародонта. Часть 1 // *Российская стоматология*. — 2018. — Т. 11. — № 4. — С. 22–27. [Yanushevich OO, Vasiuk YuA, Arutiunov SD, et al. Clinical and

instrumental interrelations between the indicators of 24-hour blood pressure monitoring and regional blood flow in di-seases of periodontal tissue. *Russian Stomatology*. 2018;11(4):22–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/rosstomat20181104122>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Гизингер Оксана Анатольевна**, д.б.н., профессор [*Oksana A. Gizinger*, PhD in Biology, Professor]; адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: 6, Miklukho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russia]; e-mail: OGizinger@gmail.com, SPIN-код: 7205-1836, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9302-0155>
- Ильин Вячеслав Константинович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Vyacheslav K. Ilyin*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: piton2004@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3896-5003>
- Соловьева Зоя Олеговна**, к.б.н., с.н.с. [*Zoya O. Solovieva*, PhD in Biology, Senior Researcher]; e-mail: soloviova@imbp.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6159-1313>
- Рыкова Марина Петровна**, д.м.н., в.н.с. [*Marina P. Rykova*, MD, PhD, Lead Researcher]; e-mail: rykova@imbp.ru, SPIN-код: 4476-6300, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9121-5351>
- Скедина Марина Анатольевна**, к.м.н., в.н.с. [*Maria A. Skedina*, MD, PhD, Lead Researcher]; e-mail: skedina@imbp.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-966X>
- Ковалева Анна Александровна**, н.с. [*Anna A. Kovaleva*, Researcher]; e-mail: aakovaleva@imbp.ru, SPIN-код: 1404-2500, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3697-1007>
- Носовский Андрей Максимович**, д.б.н., в.н.с. [*Andrey M. Nosovskiy*, MD, PhD, Lead Researcher]; e-mail: nam@imbp.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2657-2723>
- Шеблаева Анна Сргеевна**, н.с. [*Anna S. Sheblaeva*, Researcher]; e-mail: anna@sheblaeva.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4083-9612>
- Царев Виктор Николаевич**, д.м.н., профессор [*Victor N. Tsarev*, MD, PhD, Professor]; e-mail: Nikola777@rambler.ru, SPIN-код: 8180-4941, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>
- Подпорин Михаил Сергеевич**, к.м.н., н.с. [*Mikhail S. Podporin*, MD, PhD, Researcher]; e-mail: podporin.mikhail@yandex.ru, SPIN-код: 1937-4996, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6785-0016>
- Быстрова Ольга Витальевна**, к.х.н., с.н.с. [*Olga V. Bystrova*, PhD in Chemical Sciences, Senior Researcher]; e-mail: olga.v.bystrova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6829-8147>
- Ловцевич Сергей Михайлович**, к.м.н., с.н.с. [*Sergey M. Lovtsevich*, MD, PhD, Senior Researcher]; e-mail: savin.sergei@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8090-5851>
- Комиссарова Дарья Валентиновна**, н.с. [*Daria V. Komissarova*, Researcher]; e-mail: d.komisarova@yandex.ru, SPIN-код: 2800-9048