

Фукоза может помешать развитию беременности

Эксперимент сибирских ученых показал, что пищевая фукоза может влиять на репродуктивное здоровье.

Когда ее давали мышам, предрасположенным к воспалительным заболеваниям кишечника, у них не получалось забеременеть.

Результаты работы опубликованы в *Nutrients*.

Эксперимент с неожиданным эффектом

На это исследование сотрудники Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (подразделение НИИ физиологии и фундаментальной медицины) вышли совершенно случайно. Они работали с линией мышей, специально выведенной для изучения колита. У таких животных организм вырабатывает меньше фукозы.

Фукоза — это моносахарид, который входит в состав углеводсодержащих соединений животных, растительных и бактериальных клеток. Она является составляющей слизи нашего кишечника, и одна из ее главных функций — защита слизистых от воспалений. В пищеварительном тракте человека живет множество полезных бактерий. Фукоза может служить для них дополнительным источником пищи. Когда в организме что-то идет не так, например мы теряем аппетит и перестаем употреблять достаточно еды, эти бактерии передают сигнал клеткам иммунной системы, который заставляет их прикреплять больше фукозы. Это позволяет полезным микроорганизмам выжить и в то же время защищает кишечник от воздействия вредных бактерий.

Фукоза содержится в водорослях, грибах, семенах и других продуктах питания. Как правило, не в чистом виде, а в составе полисахаридов. Наиболее доступные природные источники таких полисахаридов — водоросли родов *Fucus* и *Laminaria*. На их основе производятся фукозосодержащие БАДы.

У некоторых людей организм синтезирует недостаточно фукозы. Это может быть обусловлено мутациями в генах либо вызвано нарушением синтеза MUC2 — самого распространенного гликопротеина слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (на основе которого в организме синтезируется фукоза). Из-за его отсутствия бактерии начинают напрямую контактировать с эпителием кишечника, и у человека развиваются всевозможные воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Кроме того, активизируется иммунная система, которая начинает вырабатывать ответ против своих же собственных клеток. Из-за постоянного обновления эпителиального слоя в кишечнике могут возникать полипы и раковые опухоли.

Для изучения воспалительных заболеваний кишечника и колоректального рака выведена специальная линия мышей без муцина-2 — *Muc2^{-/-}*. Уже к двум неделям у них развиваются ВЗК. Чтобы данные исследований были релевантными, таких мышей получают от линии *Muc2^{+/-}* (где ген от одного родителя — здоровый). Когда скрещивают двух мышей *Muc2^{+/-}*, среди потомства есть как здоровые особи *Muc2^{+/+}*, так и предрасположенные к ВЗК *Muc2^{-/-}*. У них максимально схожий геном, и отличаются они друг от друга только наличием слизистой оболочки с *Muc2*, а также измененной вследствие этого микрофлорой кишечника.

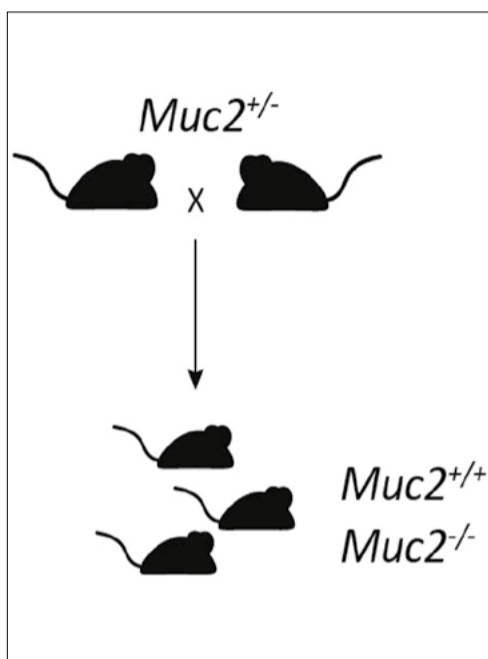
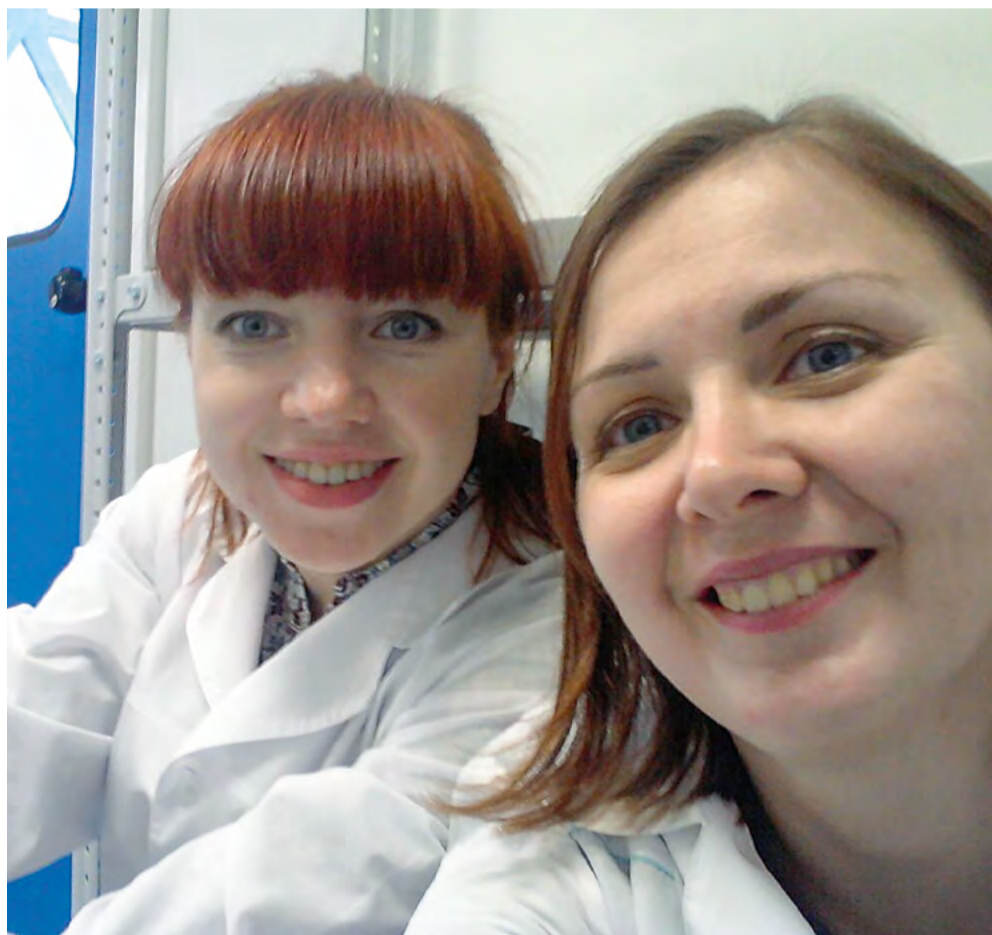


Схема получения мышей *Muc2^{-/-}*

«Большая часть необходимой нам фукозы синтезируется в организме и всего 10 % поступает с пищей. Но они достаточно критичны. Есть исследования, показывающие: даже небольшие отклонения от этих 10 % могут привести к значительным изменениям в составе микрофлоры», — рассказывает заведующая сектором психонейроиммунологии НИИ нейронаук и медицины кандидат биологических наук Екатерина Анатольевна Литвинова.



Авторы исследования: Елена Кожевникова и Екатерина Литвинова

«У нас была идея: поскольку у мышей *Muc2^{-/-}* уже к двум неделям развивается воспаление, может быть, им поможет пищевая фукоза, которой не хватает для бактерий? Что если начать давать ее как можно раньше, например еще в утробе матери? И мы стали добавлять фукозу в пищу самкам *Muc2^{+/-}*. Неожиданно для нас ни одна из них не родила», — рассказывает Екатерина Литвинова.

Фукоза против эмбриона

У исследователей возник вопрос, на каком этапе беременности происходит сбой: она вообще не наступает, или плод погибает где-то в самом начале? Предположили, что проблемы будут возникать в процессе имплантации — тогда, когда оплодотворенная яйцеклетка внедряется в слой эндометрия матки.

Для того чтобы эмбрион мог прикрепиться, прорасти в эпителий матки, необ-

ходимо, чтобы и на его, и на ее поверхности началось взаимодействие — адгезия клеток. «Мы подумали, что, скорее всего, фукоза блокирует эти места связывания. Так же как бактерия не может прикрепиться к стенке кишечника, у эмбриона не получается зацепиться за эпителий матки, и он просто выходит», — говорит Екатерина Литвинова. — Предположение подтвердилось. Мы считаем, что механизм адгезии происходит за счет цепочек сахаров, которые есть как на самой клетке, так и на эпителии. Именно они начинают цепляться друг к другу, благодаря чему клетка будущего эмбриона удерживается на матке и может с ней взаимодействовать».

Ученые показали, что за прерывание беременности ответственны и макрофаги. Это клетки-стражники, которые стоят сразу за эпителием, помогают бороться со всем чужим и не дают развивать реакцию против своего. Так как оплодотворенная яйцеклетка половину генов несет от отца,

она сама по себе является для организма чужеродной. Важно, чтобы макрофаги ее не убили.

Есть два типа макрофагов: M1 и M2 (причем это может быть одна и та же клетка). Первый вызывает воспаление, второй — развивает толерантность. В нужный момент они должны сменять друг друга. Сначала необходимо воспаление — оно разрыхляет клетки обеих сторон и позволяет эмбриону прикрепиться. Затем, когда эмбрион прочно укореняется на стенках матки, наступает очередь толерантных макрофагов. Перед родами снова развивается воспаление — это необходимо, чтобы плацента начала отслаиваться и отторгать эмбрион. Ученые показали, что фукоза влияет на переход макрофагов из одного состояния в другое и не дает развиваться нужному воспалению на стадии имплантации.

Также в этом процессе оказалась задействована микрофлора кишечника. Исследователи провели еще один эксперимент, поселив беременных мышей из контрольной и экспериментальной групп вместе. В результате все самки, включая *Muc2^{+/-}*, которым давали пищевую фукозу, смогли родить. То есть микрофлора здоровых самок помогла скорректировать негативное воздействие фукозы.

Есть исследования, показывающие: при недостатке фукозы поможет употребление этого ингредиента с пищей. Так, в предыдущем исследовании новосибирские ученые продемонстрировали, что полисахариды фукоидана обладают противовоспалительным действием на некоторых моделях колита у мышей.

Конечно, исследования на мышах нельзя экстраполировать на людей. Но кое-что исследователи могут сказать уже сейчас. «Очень часто, забеременев, женщина начинает менять свою диету, сама или по показанию врача. Однако даже небольшие изменения в рационе могут серьезно повлиять на микрофлору кишечника. Изменение микрофлоры способно, в свою очередь, привести к нежеланному иммунному ответу организма. Например, отторжению эмбриона. Мы показали это на фукозе, но это может быть актуально и для других сахаров, влияние которых на процесс беременности еще не исследовано», — объясняет Екатерина Литвинова. Кроме того, женщинам с ВЗК, похоже, нужно быть осторожнее с пищевыми добавками, когда они планируют беременность.

Основная часть исследования проводилась в Научно-исследовательском институте нейронаук и медицины. Также в нем были задействованы представители Сибирского федерального научного центра агробιοтехнологий РАН, Новосибирского государственного аграрного университета, НИИ фундаментальной и клинической иммунологии и Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН.

Диана Хомякова
Фото предоставлено
Екатериной Литвиновой