

МИКРОБИОМ-АССОЦИИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА:

Аннотация. На протяжении последних двух десятилетий микробное сообщество организма – микробиота – признано фундаментальным фактором, определяющим физиологию и патологию человека. Микробиом является переменной системой, которая не только адаптируется к сигналам и информации, поступающей от человека, но и влияет на своего хозяина. Перспективным направлением клинической медицины является прогнозирование изменений микробиома у спортсменов, людей с различными заболеваниями, после применения лекарственных средств, в том числе антибактериальных, хирургических вмешательств, что приведет к пониманию путей и методов их коррекции. Разрабатываются принципиально новые и инновационные технологии создания фармакологически активных компонентов на основе микробиома здоровых людей, которые в дальнейшем могут быть использованы для поддержания и восстановления стабильности и функционирования экосистемы человека.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, трансплантация фекальной микробиоты.

Для цитирования: Стома И., Малаева Е. Микробиом-ассоциированная медицина: как связаны мир микробов и мир людей? // Наука и инновации. 2022. №8. С. 18–22. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2022-8-18-22>



Игорь Стома,
ректор Гомельского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук,
академик РАЕН



Екатерина Малаева,
завкафедрой внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии Гомельского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук,
доцент

На протяжении многих лет микроорганизмы, проживающие в теле человека, оставались за границей пристального научного изучения, а ведь именно они составляют до 90% общего числа клеток в организме, каждый из которых по составу своего микробиома абсолютно уникален [1].

Накопление новых научных знаний позволило изменить концепцию естественной микробиоты и признать ее жизненно важной частью тела или экстракорпоральным органом, необходимым для поддержания здоровья. Взаимодействие микробиоты и организма осуществляется на принципах мутуализма – при этом пользу извлекают оба. С одной стороны, организм человека является для отдельных микроорганизмов средой обитания, заключающейся в поставке энергетических ресурсов, обеспечении тепла, газового состава, а также средством диссеминации в пространстве. С другой стороны, микробиота

КАК СВЯЗАНЫ МИР МИКРОБОВ И МИР ЛЮДЕЙ?

УДК 579.61:616-093

кишечника синтезирует метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты, вторичные желчные кислоты, нейротрансмиттеры и др.), которые играют ключевую роль в регуляции динамического постоянства внутренней среды и устойчивости основных физиологических процессов организма, а также патогенезе некоторых заболеваний [2–4]. С помощью микроорганизмов человек способен выполнять функции, которые не кодируются собственным геномом. Однако микробиом не только поддерживает гомеостаз организма и здоровье человека, но и выступает резервуаром генов лекарственной устойчивости и патогенности.

Большинство исследований в этой области основаны на определении последовательности переменных областей высококонсервативного гена, кодирующего 16S субъединицу рибосомальной РНК (16S рРНК) микроорганизмов, но этот метод не позволяет определять вирусы и грибы и не предоставляет информацию о функции микробиоты. В связи с этим дополнительно

используются методы метагеномики с секвенированием полного генома, метатранскриптомики и метаболомики с изучением продуктов метаболизма клеток хозяина и микроорганизмов. Это привело к пониманию, что некоторые органы и системы, которые считались ранее стерильными (например, плацента, легкие, мочевой пузырь), имеют свой оригинальный набор микроорганизмов, которые взаимодействуют между собой и окружающими клетками хозяина, обеспечивая гомеостаз [1, 5].

Несмотря на большое количество исследований, границы между эубиозом и дисбиозом не установлены. Состав микробиоты зависит от генотипа хозяина и факторов окружающей среды, в том числе характера питания, физической активности, приема антибактериальных лекарственных средств и варьирует у разных людей, у пациентов с дисбиозом – в более широких пределах, чем у здоровых (принцип «Анны Карениной»). Динамический характер микробиоты, способность изменяться

и адаптироваться при модификации образа жизни, воздействии некоторых изученных факторов и компонентов персонализированных продуктов открывает новые перспективные направления медицинской профилактики и лечения заболеваний, спортивной медицины. Индивидуальные, не всегда предсказуемые трансформации микробиома в ответ на модифицирующие факторы могут быть обусловлены уникальностью видового состава и функционального потенциала микроорганизмов каждого человека [1–3].

Микробиом кишечника – в центре внимания

Микробиота желудочно-кишечного тракта является самой многочисленной, наибольшее количество микроорганизмов содержится в толстой кишке. Некоторые ученые выделяют энтеротипы в зависимости от преобладания одного из бактериальных родов. Однако исследования в рамках Human Microbiome Project показали, что

четкая категоризация (кластеризация) микробиоты фактически невозможна, и правильнее говорить не о существовании энтеротипов, а о наличии непрерывного градиента микробных сообществ [1].

Ключевая микробиота, в состав которой входят виды, отвечающие за основные метаболические функции, образует стабильные популяции в течение длительных периодов времени – от 1 года до 10 лет и более [1, 2, 5]. Применение антибактериальных лекарственных средств сопровождается серьезными нарушениями микробиома кишечника. Например, антибиотики с выраженной активностью против анаэробов вызывают длительное снижение относительной численности *Bifidobacterium* (ципрофлоксацин, клиндамицин) и *Bacteroidetes* (клиндамицин) [6], β -лактамы и фторхинолоны приводят к увеличению соотношения филумов *Bacteroidetes/Firmicutes* и уменьшению микробного разнообразия за счет сокращения основной филогенетической микробиоты с 29 до 12 микробных таксонов [7]. В результате антибактериальной терапии происходит кратковременное или стойкое снижение микробного разнообразия и функционального потенциала микробиома кишечника, повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям, нарастание антибиотикорезистентности бактерий, диффузия резистентных генов в пределах микробиома. Такими же эффектами сопровождается прием лекарственных средств других групп, таких как антидиабетические средства, ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные, атипичные антипсихотические средства, блокаторы кальциевых каналов [1, 8, 9].

Значение кишечной микробиоты в развитии патологических состояний многих органов и систем стало очевидным после открытия осей взаимосвязи «микробиота кишечника – головной мозг», «микробиота кишечника – печень», «микробиота кишечника – дыхательная система», «микробиота кишечника – урогенитальный тракт», что сделало этот орган основным, отвечающим за здоровье человека. Например, в исследовании Dubourg G., et al. (2020) установлено, что 64% видов бактерий в образцах мочи совпадают с идентифицированными видами в микробиоте кишечника [10]. Кроме того, снижение частоты рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей после трансплантации фекальной микробиоты может подтверждать гипотезу взаимосвязи микробиоты кишечника и уробиоты [11, 12], что открывает перспективные направления лечения заболеваний урогенитального тракта с помощью модификации кишечной микробиоты.

Роль и место микробиома в клинической медицине

Ассоциации спектра и характеристик микробиома доказаны в ряде инфекционных и неинфекционных заболеваний, а современные изыскания вышли далеко за пределы классического понимания роли микроорганизмов в нормальной и патологической физиологии человека. Исследования микробиома теперь актуальны во многих областях науки, которые ранее считались никак не связанными с микроорганизмами, например изучение циркадного ритма, нейрофизиология, онкология, трансплантология, судебно-медицинская экспертиза [1].

Многочисленные научные исследования установили взаимосвязь между дисбалансом кишечного микробиома и развитием соматических и психических недугов, таких как ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма, аллергические заболевания, цирроз печени, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и многих других [1, 5].

В области трансплантологии солидных органов изучение микробиома только начинает активно развиваться, но уже ясно, что ряд исходов трансплантации, таких как риск инфекционных осложнений, отторжения органа и других иммунологических нарушений, зависит от состава микробного сообщества реципиента, а зачастую и микроорганизмов донорского органа. Нарушения кишечного микробиома описаны у больных с циррозом печени. Кроме того, есть данные о том, что трансплантация печени может быть связана с коррекцией нарушения кишечного микробиома [1, 13]. При пересадке почки те пациенты, которые в начале имели меньшее разнообразие кишечного микробиома, отличались большим риском развития диареи в течение первых 90 дней после трансплантации [1, 14].

Значимая роль микробиома ассоциированной медицины заключается в прогнозировании осложнений и исходов заболевания на основе характеристик микробиома человека. Например, показано, что снижение биоразнообразия кишечного микробиома и динамика соотношения основных таксономических типов бактерий (уменьшение относительной численности *Bacteroidetes* при увеличении количества *Proteobacteria*) является важным предиктором негативных исходов и инфекций кровотока у пациен-

тов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [15].

Не менее важное направление – развитие микробиом-ассоциированной диагностики, то есть разработки биомаркеров, которые необходимы для выбора оптимального лекарства и/или режима дозирования для конкретного пациента на основе данных о характеристиках его микробиома. В настоящее время уже можно использовать в клинической практике знания о микробных метаболитах, видах бактерий или семействах генов, связанных с лекарственными средствами [1].

Перспективные методы коррекции микробиома

Модификация или модулирование микробиома предполагает воздействие, направленное на благотворное изменение нарушенной или истощенной микробиоты.

В связи с появлением новых знаний о биологически активных ингредиентах микробиома человека и компонентах персонализированных продуктов (пребиотиках, паробиотиках, постбиотиках, аутопробиотиках) в науке сформировалось новое междисциплинарное направление – нутригеномика микробиома [3]. Однако упрощенные представления о потенциальном влиянии пре-, пробиотиков и других компонентов на микробиом кишечника не отражают реальной сути проблемы и могут приводить к отсутствию должного ответа на вмешательство или даже к развитию негативных эффектов [1].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) уже вошла в рутинную практику онкологических, гематологических и мно-

гопрофильных медицинских центров по всему миру. ТФМ может рассматриваться в качестве альтернативного способа лечения *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекцией [16], многих заболеваний и расстройств, связанных с изменением микробиоты кишечника – метаболических, функциональных и воспалительных, печени, аутоиммунных, гематологических, нейродегенеративных, аллергических, аутизма, злокачественных новообразований, при резистентности к антибактериальным препаратам [1]. Для снижения риска возникновения возможных нежелательных реакций после проведения ТФМ – передачи генов резистентности к антибиотикам, штаммов бактерий с генами патогенности, неидентифицированных видов бактерий с неуточненной функцией – разрабатываются и совершенствуются методы тщательного скрининга доноров. Кроме того, проводится поиск и создание новых индивидуальных терапевтических средств на основе защитных факторов микробиоты. Для снижения неблагоприятных последствий ТФМ перспективно введение пациенту микробных коктей-

лей и аутопробиотиков, включающих семейства *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Bacteroidetes* [1]. Другие виды микроорганизмов могут быть использованы в зависимости от конечной цели. Например, получение экспериментальными животными с почечной недостаточностью трех штаммов бактерий фекальной микробиоты (родов *Escherichia*, *Bacillus*, *Enterobacter*), которые метаболизируют мочевины и креатинин в аминокислоты, приводит к значительному снижению концентрации мочевины и креатинина в крови и не вызывает побочных эффектов [17]. Перспективно изучение эффективности и безопасности микробных коктейлей у спортсменов и пациентов с различными заболеваниями [1, 5, 18].

Масштабное применение антибактериальных лекарственных средств привело к развитию инфекций, возникающих на фоне колонизации организма пациентов антибиотикорезистентными патогенами, например, ванкомицинрезистентными энтерококками, метициллинрезистентным золотистым стафилококком и чрезвычайно резистентными энтеробактериями. В связи



Рисунок. Компоненты микробиом-ассоциированной медицины

с высоким повреждающим потенциалом классических антибактериальных лекарственных средств рассматриваются альтернативные методы целенаправленного воздействия на патогенные микроорганизмы – назначение таргетной антибактериальной терапии, малых молекул, бактериофагов, CRISPR-Cas9 методов генной инженерии, которые будут внедрены в клиническую практику [1].

Несомненно, новые молекулярно-генетические методы исследования микробного сообщества внутри организма человека позволили ощутимо продвинуться в понимании того, насколько они необходимы друг другу и как это взаимодействие можно использовать в медицине.

Сегодня она основывается на принципах профилактики, персонализации, предиктивности и участия пациентов. Под профилактикой понимается комплекс мер, включающий не просто предотвращение конкретных заболеваний, но и распространение принципов здорового образа жизни. Персонализация предполагает индивидуальные диагностику и подходы к лечению, в том числе к выбору лекарств, режимов дозирования, и даже применение персональных терапевтических препаратов. Что касается предиктивной медицины, то при использовании информации о генах конкретного человека или его микроорганизмов можно прогнозировать тяжелые заболевания и отсрочить их или даже предотвратить. И, наконец, участие пациентов предполагает такую форму организации медицины, которая способствует повышению ответственности человека за свое здоровье и приводит к сотрудничеству со специалистами. Именно знание характеристик микробиома кон-

кретного человека позволит реализовать эти направления высокотехнологичной микробиом-ассоциированной медицины (рисунки).

Изучение взаимодействия мира микробов и мира людей активно проводится белорусскими учеными наряду с российскими и зарубежными исследо-

вателями, первая русскоязычная монография по микробиому человека (2018) и первое руководство для врачей (2020) на русском языке подготовлены белорусскими авторами, что в совокупности способствует расширению познаний в области микробиома и развитию персонализированной медицины. ■

■ **Summary.** Over the past two decades, the microbial community of an organism – the microbiota – has been recognized as a fundamental factor determining human physiology and pathology. The microbiome is a variable system that not only adapts to signals and information coming from humans, but also affects its host. A promising area of clinical medicine is the prediction of changes in the microbiome of athletes, in people with various diseases, after the use of medicines, including antibacterial, surgical interventions, which will lead to an understanding of ways and methods of their correction. Fundamentally new and innovative technologies are being developed to create pharmacologically active components based on the microbiome of healthy people, which can later be used to maintain and restore the stability and functioning of the human ecosystem.

■ **Keywords:** microbiota, microbiome, fecal microbiota transplantation

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2022-8-18-22>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Стома И.О. Микробиом в медицине / И.О. Стома. – М., 2020.
2. С.И. Ситкин. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры / С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Т.Я. Вахитов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. Т. 124, №12. С. 6–29.
3. Жебраковские чтения X / В.Н. Даниленко [и др.] / отв. ред. А.В. Кильчевский. – Минск, 2021.
4. A. A. Kolodziejczyk. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition / A. A. Kolodziejczyk, D. Zheng, E. Elinav // Nat. Rev. Microbiol. 2019. Vol. 17, N12. P. 742–753.
5. Е.Г. Малаева. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота // Проблемы здоровья и экологии. 2021. Т. 18, №3. С. 5–14.
6. M.-U. Rashid. Development of antimicrobial resistance in the normal anaerobic microbiota during one year after administration of clindamycin or ciprofloxacin / M.-U. Rashid, A. Weintraub, C.E. Nord // Anaerobe. 2015. Vol. 31. P. 72–77.
7. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota / S. Panda [et al.] // PLoS One. 2014. Vol. 9, N4. P. e95476.
8. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria / L. Maier [et al.] // Nature. 2018. Vol. 555, N7698. P. 623–628.
9. Pappenfort K. Quorum sensing signal-response systems in gram-negative bacteria / K. Pappenfort, B.L. Bassler // Nat. Rev. Microbiol. 2016. Vol. 14, N9. P. 576–588.
10. Deciphering the urinary microbiota repertoire by culturomics reveals mostly anaerobic bacteria from the gut / G. Dubourg [et al.] // Front. Microbiol. 2020. Vol. 11. P. 1–8.
11. Urinary Microbiome: yin and yang of the urinary tract / V. Perez-Carrasco [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021. Vol. 11. P. 617002.
12. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection reduces recurrent urinary tract infection frequency / R. Tariq [et al.] // Clin. Infect. Dis. 2017. Vol. 65, N10. P. 1745–1747.
13. Liver transplant modulates gut microbial dysbiosis and cognitive function in cirrhosis / J.S. Bajaj [et al.] // Liver Transplant. 2017. Vol. 23, N7. P. 907–914.
14. Gut microbiota dysbiosis and diarrhea in kidney transplant recipients / J.R. Lee [et al.] // Am. J. Transplant. 2019. Vol. 19, N2. P. 488–500.
15. Biodiversity screening of gut microbiome during the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: data from the real-life clinical practice / I. Stoma [et al.] // All Life. 2022. Vol. 15, N1. P. 547–554.
16. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice / G. Cammarota [et al.] // Gut. 2017. Vol. 66, N4. P. 569–580.
17. An orally delivered microbial cocktail for the removal of nitrogenous metabolic waste in animal models of kidney failure / D.W. Zheng [et al.] // Nat. Biomed. Eng. 2020. Vol. 4, N9. P. 853–862.
18. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism / J. Scheiman [et al.] // Nat. Med. 2019. Vol. 25, N7. P. 1104–1109.

Статья поступила в редакцию: 13.07.2022