

Карпин Владимир Александрович,
доктор медицинских наук, доктор философских наук,
Сургутский государственный университет, г. Сургут
Vladimir Karpin, Doctor of Science (Medicine),
Doctor of Philosophy, Surgut state University, Surgut

Шувалова Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук,
Сургутский государственный университет, г. Сургут
Olga Shuvalova, PhD (Medicine), Surgut state University, Surgut

**ПРОЕКТ «МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА» – НОВАЯ СТРАНИЦА
В ИЗУЧЕНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ
THE HUMAN MICROBIOME PROJECT – A NEW PAGE
IN THE STUDY OF CLINICAL MICROBIOLOGY**

Аннотация. До начала 21-го века среди ученых-биологов и медиков существовало твердо установленное мнение, что многие органы человеческого тела у здоровых людей стерильны. Однако целенаправленное научно-экспериментальное исследование с применением более современных биогенетических методов позволило обнаружить различные микробные поселения во всех участках человеческого тела в количествах, намного превышающих общее количество клеток человеческого организма. Подобный результат получил название «микробиом». Дальнейшие исследования в этом направлении позволили выявить определенное влияние микробиоты не только на физиологию макроорганизма, но и на развитие различных патологических процессов. Полученные результаты открывают перспективы дальнейших целенаправленных исследований в этом направлении.

Abstract. Until the beginning of the 21st century, there was a firmly established opinion among biologists and medical scientists that many organs of the human body in healthy people are sterile. However, a targeted scientific and experimental study using more modern biogenetic methods has made it possible to detect various microbial settlements in all parts of the human body in quantities far exceeding the total number of cells in the human body. A similar result was called the "microbiome". Further research in this direction has revealed a certain influence of the microbiota not only on the physiology of the macroorganism, but also on the development of various pathological processes. The results obtained open up prospects for further targeted research in this direction.

Ключевые слова: микробиом, микробиота, клиническая микробиология, проект «Микробиом человека».

Keywords: microbiome, microbiota, clinical microbiology, Human Microbiome project.

Проект «Микробиом человека» – это стратегия, направленная на понимание микробных компонентов генетического и метаболического ландшафта человека и того, как они влияют на нормальную физиологию и предрасположенность к заболеваниям.

На протяжении последних двух десятилетий микробное сообщество организма – микробиота – признано фундаментальным фактором, определяющим физиологию и патологию человека. Микробиом является вариабельной 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 при различных заболеваниях, после применения лекарственных средств, в том числе антибактериальных, хирургических вмешательств, что приведет к пониманию путей и методов их коррекции. Разрабатываются принципиально новые



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 [5].

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 [5].

С другой стороны, микробиота кишечника синтезирует метаболиты, которые играют ключевую роль в регуляции динамического постоянства внутренней среды и устойчивости основных физиологических процессов организма, а также патогенезе некоторых заболеваний. 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 [3].

Некоторые органы и системы, которые считались ранее стерильными (например, плацента, легкие, мочевого пузырь), имеют свой оригинальный набор микроорганизмов, которые взаимодействуют между собой и окружающими клетками хозяина, обеспечивая гомеостаз [3-5].

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. 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. Индивидуальные, не всегда предсказуемые трансформации микробиома в ответ на модифицирующие факторы могут быть обусловлены уникальностью видового состава и функционального потенциала микроорганизмов каждого человека [4].

Ключевая микробиота, в состав которой входят виды, отвечающие за основные метаболические функции, образует стабильные популяции в течение длительных периодов времени.

Применение антибактериальных лекарственных средств сопровождается серьезными нарушениями микробиома кишечника. 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 средства, блокаторы кальциевых каналов [5].

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 [5].



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 [5].

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 [5].

Значимая роль микробиом-ассоциированной медицины заключается в прогнозировании осложнений и исходов заболевания на основе характеристик микробиома человека.

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 [4].

Проект «Микробиом человека» был создан для идентификации и характеристики совокупности микроорганизмов человека, а также для изучения механизмов влияния изменений в микробиоме на здоровье человека, и явился логичным продолжением проекта «Геном человека». Человеческий микробиом представляет собой разнообразие микробных видов с различными метаболическими активностями. Метаболические пути остаются устойчивыми до тех пор, пока субъект сохраняет здоровье. Отсутствие патогенных бактерий в здоровых микробиомах служит доказательством изменения микробиоты при развитии различных патологических процессов в организме. В задачи проекта входит изучение внутри- и межиндивидуальных нарушений микробиома и их возможных влияний на здоровье людей, состояние иммунитета и развитие различных заболеваний [1].

Сотни триллионов микробов и вирусов – резидентов каждого человеческого тела – намного превосходят по численности клетки макроорганизма и несут в себе, по меньшей мере, в 200 раз больше генов, чем число генов человеческого генома. Этот микромир обладает бесконечно большим потенциалом наличия межиндивидуальных генетических вариаций, который до настоящего времени недооценен и фактически не исследован. Человеческий микробиом представляет собой разнообразие микробных видов с различными метаболическими активностями, превращающих организм человека в структуру, функционирующую как целостная экосистема или как *суперорганизм* [1].

Фундаментальной проблемой в изучении человеческого микробиома является идентификация «микробного ядра» в микробном таксоне, которое включено во все человеческие популяции и обнаруживается во всех микробных колониях организма человека для вычленения микробиомной основы, которая позволяла бы дифференцировать состояния здоровья и болезни. Открытие такого микробного сообщества позволило бы создать новые возможности для восстановления здорового гомеостаза в случаях микробного дисбаланса [1-5].

В современной клинике у каждого конкретного пациента необходимо мониторировать состав микробиома. Индивидуальный микробиомный профиль в недалеком будущем будут оценивать наряду с результатами индивидуального генотипирования в протоколах клиник персонализированной медицины. Теория и практика микробиома создают большой потенциал для обоснования здоровых стереотипов питания и поведения, развития новых терапевтических возможностей.

Прогресс в понимании микробного сообщества человека стал возможным благодаря исследованиям в области состава генома. Понятие «микробиом» было впервые внедрено в 2001 г. для обозначения коллективных геномов микробных популяций человека. Также под микробиомом подразумевают совокупность генов в организме. Микробиом человека состоит не только из бактерий, но также из археев и эукариот, грибов и нематод, вирусов. Изучают



микробиом на метагеномном уровне с использованием методик, основанных на секвенировании последовательности генов 16S рРНК. Микробиота – это термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем (кишечник, кожа, плацента, грудное молоко и т.д.), генетического материала и взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени на определенной географической территории. Широкое распространение генные исследования микроорганизмов получили только в первом десятилетии XXI века благодаря появлению высокопроизводительных приборов для секвенирования [1].

Изучение микробиоты различных сообществ имеет фундаментальное значение. Исследования общих и частных взаимосвязей внутри микробиоты в различных организмах и средах, значение и вклад различных типов микроорганизмов в поддержание гомеостаза, механизмы ответа на раздражители внешней среды необходимы для оптимизации исследований в области экологии и молекулярной биологии. Медицинские и клинические аспекты изучения микробиоты затрагивают, прежде всего, уточнение взаимосвязи вариативности микроорганизмов с риском развития различных заболеваний. Предметом наибольшего числа работ является микробиота кишечника человека как наиболее многочисленная и разнообразная по сравнению с другими локусами организма.

Наблюдается взаимное влияние генетического материала макроорганизма на микробиоту, и наоборот. Микробиота человека включает *облигатные* микробы, постоянно присутствующие в организме человека и выполняющие важную роль в метаболизме хозяина и защите его от возбудителей инфекционных заболеваний. Вторая составляющая нормальной микрофлоры — *транзиторная*, случайная микрофлора. Представители факультативной части микрофлоры достаточно часто встречаются у здоровых людей, но их качественный и количественный состав непостоянен и время от времени меняется. Количество характерных видов относительно невелико, зато численно они всегда представлены наиболее обильно [1].

Важнейшей функцией нормальной микрофлоры является ее участие в создании колонизационной резистентности (сопротивляемость, устойчивость к заселению посторонней микрофлорой). Колонизационная резистентность обеспечивается способностью некоторых представителей нормальной микрофлоры адгезироваться на эпителии слизистой оболочки кишечника, образуя на ней пристеночный слой и тем самым препятствуя прикреплению патогенных и условно-патогенных возбудителей инфекционных заболеваний. Другой механизм создания колонизационной резистентности связан с синтезом микроорганизмами ряда веществ, подавляющих рост и размножение патогенов [1].

Таким образом, доказана генетическая гетерогенность, или вариативность микробиоты у здорового человека, определяющая устойчивость к неблагоприятным факторам, инфекциям, изучается участие микробиоты в раннем формировании иммунного ответа как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях.

Список литературы:

1. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в приложении к клинической практике // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2017. Т. 27, №6. С. 4-13.
2. Попова Е.Н., Гордеев И.Г. Современные представления о микробиоме человека / Е.Л. Никонов, Е.Н. Попова. Микробиота. М.: Медиа Сфера, 2019. С. 7-19.
3. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. Т. 124, № 12. С. 6-29.
4. Стома И.О. Микробиом в медицине. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2020. 319 с.
5. Стома И., Малаева Е. Микробиом-ассоциированная медицина: как связаны мир микробов и мир людей? // Наука и инновации. 2022. № 8. С. 18-22.

