

Д.С. Янковский, д.биол.н., профессор, В.П. Ширококов, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Г.С. Дымент, к.тех.н., Научно-производственная компания «О.Д. Пролисок», г. Киев

Микробиом человека

В последние годы на передовые рубежи биомедицинской науки стремительно вышло изучение микробиома человека. Термин «микробиом» предложил в 2001 г. лауреат Нобелевской премии Джошуа Ледерберг (Joshua Lederberg) для обозначения суммы всех микробных сообществ, обитающих в организме человека [38].

Интерес мировой науки к изучению микробиома человека неуклонно возрастает. В 2007 г. Национальный институт здоровья США инициировал масштабный фундаментальный научный проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), который объединяет разработки ученых из различных стран мира, в т. ч. США (NIH), Австралии (CSIRO), Канады (CIHR), Китая (MOST), стран Европейского союза (MetaHIT Consortium), Сингапура и др. [19, 27, 35, 37].

Итоги десятилетней работы привели к серьезным изменениям во взглядах ученых на биологию человека и развитие многих заболеваний. Прогресс в изучении микробиома и в точке зрения на его роль в поддержании здоровья человека рассматривается как одно из наиболее значимых достижений современной биологии и медицины. В частности, редакция журнала Science в 2010 г. назвала изучение микробиома человека одним из десяти наиболее важных научных направлений первого десятилетия XXI в. [48].

Микробиом человека имеет дискретную организацию и распределен по всем органам, сообщаясь с внешней средой. Фактически любая открытая поверхность человеческого тела заселена микроорганизмами, которые играют важную роль в поддержании иммунитета, обмене веществ, пищеварении и реализации других важных функций. Ротовая полость, желудок, кишечник, верхние дыхательные пути, мочеполовая система, кожа, глаза, волосы, нос, уши содержат свой собственный уникальный специфический и очень сложный микробный комплекс, состоящий из отличающихся друг от друга видов с определенным набором функций. Специфические микробиомы недавно обнаружены также в плаценте, легких и крови, то есть в органах и средах, ранее считавшихся стерильными [10, 22, 39, 47].

Большинство микроорганизмов сконцентрировано в пищеварительном тракте (в ротоглотке, желудке и кишечнике содержится до 75% микробных популяций); мочеполовые пути у мужчин заселяют до 2-3% микроорганизмов, у женщин — до 9-12%; 13-23% микробиоты колонизирует все остальные биотопы. Только в толстой кишке взрослого человека насчитывается 10^{14} - 10^{15} клеток микроорганизмов (не менее 10^{12} микробных клеток на 1 г содержимого), что превышает число клеток тела человека почти на два порядка.

Каждый локальный микробиом характеризуется индивидуальным составом и функциями, на которые оказывают влияние анатомические и физиологические особенности заселяемого органа. Специфическая для конкретной экосистемы симбиотическая микробиота посредством конкуренции за сайты адгезии и путем стимуляции иммунных ответов защищает свой биотоп от патогенной колонизации посторонними микробами. Вместе с тем все микробные сообщества, обитающие в различных локусах тела человека, находятся в постоянном взаимодействии между собой и макроорганизмом, образуя единую надорганизменную систему.

Достижения современной биологии и медицины позволяют рассматривать микробиом как дополнительный орган человека, который, активно участвуя в пищеварении, многочисленных метаболических процессах, поддержании целостности эпителиального барьера, формировании

колониционной резистентности, обезвреживании эндо- и экзогенных токсинов, развитии и поддержании иммунной системы и ряде других физиологических функций, оптимизирует условия для нормального функционирования организма человека в целом [19, 29, 32, 57, 59].

Давно признан факт, что традиционные микробиологические методы не в состоянии предоставить объективную информацию относительно видового разнообразия и популяционного уровня различных представителей микробиома человека, поскольку преобладающая часть прокариотических микроорганизмов (бактерий и архей) не культивируется в лабораторных условиях. С помощью классической методологии невозможно также проанализировать механизмы популяционных взаимодействий микробиоты, основанных на специфических сигнальных системах общения как внутри микробного сообщества, так и в ходе его взаимодействия с организмом человека. Поэтому еще недавно наши знания о составе симбиотической микробиоты, населяющей тело человека, были весьма скудными и противоречивыми.

Использование возможностей для изучения микробиоты, ранее недоступной для исследований, изменило многие устоявшиеся взгляды на состав микробиома человека. Например, по результатам генетического анализа образцов, отобранных из различных биотопов здоровых добровольцев (15 мест на теле 129 мужчин и 18 — на теле 113 женщин), было установлено, что в организме человека обитает >10 тыс. видов различных микробов, включая бактерии, археи, грибы, простейшие и вирусы [28]. При этом большинство видов бактерий и архей оказались некультивируемыми *in vitro* [26, 55]. Общая масса клеток всех представителей микробиома в среднем составляет 3% от массы тела человека [24, 33, 48, 55, 56]. Таким образом, микробиом является одним из самых крупных органов человека.

Суммарное число генов микробиома (метагеном), по крайней мере, в 100 раз больше человеческого генома [55]. Микробиом добавляет к примерно 30 тыс. генам человека еще около 12 млн дополнительных генов микробной природы [27, 57]. Такой огромный арсенал генных продуктов обеспечивает широкий набор различных биохимических и метаболических активностей, рационально дополняющих физиологию организма человека.

Исходя из результатов исследований микробиома человек представляет собой «суперорганизм», где только 10% клеток принадлежит телу человека, а 90% — микробиому [23, 49]. Обмен веществ этого «суперорганизма» в значительной степени определяется ферментами, гены которых локализованы не в человеческих хромосомах, а в геномах симбиотических микробов [13, 25, 27, 28, 37, 44, 55, 57].

Микробные симбионты человека обладают колоссальным ферментативным потенциалом. Благодаря удивительному видовому многообразию и огромному количеству клеточных популяций кишечный микробиом функционирует как мощный биореактор, контролирующий многочисленные метаболические функции, многие из которых все еще не rozpoznаны [15]. Он продуцирует тысячи важных и уникальных веществ, полезных для организма человека.

Фактически метаболические возможности микробиома сопоставимы с функциями печени [28, 54]. Симбиотические бактерии: осуществляют метаболизм плохо перевариваемых полисахаридов; продуцируют необходимые витамины; регулируют липидный обмен; способствуют развитию и дифференциации эпителия и иммунной системы; обеспечивают защиту от инвазии оппортунистических патогенов; выполняют ключевую роль по поддержанию гомеостаза эпителиальной ткани. Недавние исследования показали также, что микробиом человека влияет на развитие и гомеостаз других тканей организма, в т. ч. костной ткани [54].

Разработка и внедрение в исследовательскую практику методов молекулярно-генетического анализа существенно расширили представления, касающиеся таксономии симбиотической микрофлоры человека. Применение новейших методов исследований, в частности геномного и метаболомного анализа, позволило достичь значительного прогресса в расшифровке таксономического и генетического разнообразия, понимании структуры и функциональной активности микробиома человека, его роли в поддержании или расстройстве здоровья.

Обширный анализ нуклеотидных последовательностей 16S рибосомальной РНК (рРНК), амплифицированных из фекальных образцов [34, 57, 62], был дополнен данными метагеномного секвенирования [50, 55], что позволило составить общее представление о микробном разнообразии: у здорового человека доминируют бактерии, принадлежащие к типам *Firmicutes* (65-80% всех клонов), *Bacteroidetes* (около 23%) и *Actinobacteria* (около 3%). В меньших количествах присутствуют бактерии типов *Proteobacteria* (1%) и *Verrucomicrobia* (0,1%) [15, 26, 30]. Представители *Actinobacteria* и *Firmicutes*, к которым принадлежат роды *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*, почти исключительно грамположительные, тогда как представители типов *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* в основном являются грамотрицательными.

До настоящего времени при рассмотрении симбиотической микробиоты человека основное внимание уделяется ее бактериальным представителям. Бактериальная флора действительно занимает самый большой сектор любого микробиоценоза. Однако при этом незаслуженно недооценивается значение других микроскопических обитателей биотопов, в частности архей, грибов, простейших и вирусов, которые при нормальном состоянии микробно-иммунологической системы вносят определенный вклад в выполнение микробиомом своих физиологических функций [2, 7].

Например, во всех биотопах человека в высокой концентрации содержатся вирусы. Расшифровка генома человека выявила в нем огромное количество вирусного генетического материала: не менее 11% генома человека составляют вирусные гены [7]. В 2010 г. группа ученых из США и Австралии установила, что каждый человек обладает уникальным набором вирусов, обитающих в толстом кишечнике [57]. С момента формирования микробиома ребенка одновременно с заселением биотопов бактериями происходит контаминация слизистых оболочек вирусами-симбионтами. Предположительно, вирусные



Д.С. Янковский



В.П. Ширококов



Г.С. Дымент

представители биоценозов защищают макроорганизм от своих болезнетворных сородичей и повышают общую сопротивляемость ко многим неблагоприятным воздействиям. Вирусы бактерий — бактериофаги — принимают активное участие в контроле над поддержанием нормального бактериального баланса в биоценозе, а также обеспечивают механизмы генетических рекомбинаций посредством трансдукции [51]. Благодаря недавним исследованиям американских ученых была выдвинута гипотеза о том, что бактериофаги, содержащиеся в огромных количествах в приэпителиальных биопленках, могут играть роль весьма важного компонента ответа на инфекции. Выяснилось, что отдельные поверхностные белки фаговых капсидов, своей структурой напоминающие иммуноглобулины, способны присоединяться к гликанам муциновых комплексов и формировать «бактериофаговый» защитный слой, предупреждающий транслокацию бактерий во внутреннюю среду организма («фаговый иммунитет») [14].

Для детального и объективного изучения взаимоотношений человеческого организма с его микросимбионтами в биомедицинскую науку внедрены новые молекулярные, генетические и биохимические методы (т. н. «ОМИК»-технологии): геномика и метагеномика, эпигеномика и метаэпигеномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, феномика [35, 42, 44, 45, 60].

Сегодня уже известно, что процесс формирования микробиома начинается задолго до рождения ребенка [10] и в этом процессе задействованы многочисленные механизмы, связанные со здоровьем матери (особенно с состоянием ее микробиома, условиями протекания родов, формой вскармливания ребенка), а также факторы окружающей среды [15, 19, 29]. По мере взросления и старения организма в составе микробиома наблюдаются заметные изменения, которые наиболее отчетливо проявляются в пожилом и старческом возрасте [30]. Физиологические изменения, происходящие в теле человека с возрастом, в первую очередь выражаются в снижении биологических функций и способности приспосабливаться к стрессовым воздействиям. Все эти возрастные процессы протекают на фоне серьезных изменений в составе и функциональной активности микробиома. Человек преклонного возраста особенно уязвим к болезням, и в первую очередь связанным со снижением функциональной активности микробиома [23, 24, 30].

Микробиом каждого человека индивидуален и уникален по составу. Ученые обнаружили, что не существует какого-то основного состава микроорганизмов, выполняющих определенные функции.

Их могут осуществлять разные по составу микробные сообщества, обладающие подобными активностями. Индивидуальные таксономические характеристики микробиома формируются под воздействием многих факторов: местности, где проживает человек, его пищевых привычек, рода занятий, приема лекарственных средств и др. Микроорганизмы одного вида могут заменяться другими, используя при этом идентичную метаболическую стратегию [18, 41, 42, 56, 57, 63, 64].

Механизмы взаимосвязей между микробиомом и организмом человека исследованы пока недостаточно. Связи эти, без сомнения, очень сложны и включают взаимодействия между отдельными представителями самого микробиома, слизистым слоем желудочно-кишечного тракта и других биотопов, иммунной системой и эпителиоцитами [7, 12, 26].

Полноценный микробиом человека обладает огромным биологическим потенциалом для защиты макроорганизма и его метаболической поддержки. Здоровый микробный орган способен компенсировать достаточно высокий потенциал негативных факторов. И только в случае серьезного повреждения микробиома нагрузка переходит на иммунную систему и другие защитные органы, в которых при потере содействия со стороны физиологической микробиоты происходят патологические изменения, что и приводит к возникновению различных заболеваний и их серьезным осложнениям [7, 20, 26, 36, 50].

Установлено, что поврежденный микробиом становится фактором развития ожирения, жировой дистрофии печени, инсулинорезистентности, гиперхолестеринемии, аутоиммунных болезней (ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза и др.), воспалений в кишечнике, аллергии, отдельных видов рака и многих других острых и хронических патологий [12, 15, 20, 36].

Все больше появляется доказательств, которые дают основание признать связь между расстройствами психического здоровья и нарушениями микробиома. Этот вопрос был поставлен еще работами И.И. Мечникова [43], а в последние годы функциональный комплекс кишечник-мозг-микробиом интенсивно изучается [16, 17].

Установлено, что ряд психиатрических заболеваний сопровождается микробиомными расстройствами, окислительным стрессом и увеличением уровня воспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и -6 [16]. Предполагают, что на когнитивные способности и поведение благоприятное воздействие могут оказывать методы лечения, предусматривающие восстановление микробиома [17, 23, 40].

Патологически измененный микробиом зачастую служит пусковым механизмом в развитии болезни, способствует затяжному, хроническому ее течению с развитием метаболических и иммунных расстройств, формированием в организме резервуаров эндогенной инфекции различной этиологии и локализации, к которой легко могут присоединяться экзогенные возбудители, особенно вирусно-бактериальных или бактериально-грибковых микст-инфекций.

В терапии пациентов с такими расстройствами здоровья необходимо применение комплексных схем, в т. ч. направленных на восстановление физиологических функций микробиома и повышение иммунобиологической активности организма [6, 7, 26].

Особую тревогу вызывает рост числа детей, страдающих тяжелыми микробиомными расстройствами с раннего возраста. Как известно, становление микрофлоры, происходящее на первом году жизни, закладывает фундамент для поддержания здоровья ребенка, его нормального роста

и развития. К сожалению, в современных условиях характер первичной микробной колонизации претерпел критические изменения, что связано прежде всего с ухудшением репродуктивного здоровья молодого поколения, увеличением контингента женщин с перинатальными факторами риска, нерациональным медикаментозным лечением. Это приводит к неуклонному увеличению детей с первичными нарушениями в микробной экологической системе [1, 2, 6, 8].

Именно с нарушениями становления микробиома связаны многие проблемы со здоровьем ребенка, возникающие на первом году его жизни и осложняющиеся в последующем [5, 8, 9]. Дальнейшему углублению микробиомных расстройств, развитию и хронизации инфекционных и соматических заболеваний способствуют многочисленные факторы экологического, трофического, нервно-эмоционального, медикаментозного и другого характера — они оказывают существенное влияние на состояние микробиома человека любого возраста [3, 7, 9].

Эффективность терапии снижает и применение в лечении больных устаревших подходов, не учитывающих значительный вклад в развитие патологии нарушений в системе микробов-симбионтов. Накапливается все больше фактов, свидетельствующих, что ряд широко используемых фармацевтических препаратов губительно влияют на микробиом и иммунитет пациентов [1-3, 6-9].

Вот почему лечение любого заболевания должно быть комплексным и обязательно предусматривать восстановление естественной защитной системы организма, основными составляющими которой являются микробная система, неразрывно с ней связанная иммунорезистентность и антитоксическая защита.

Поддержание физиологического состояния микробиома на всех этапах жизни

человека — начиная с внутриутробного развития плода и до глубокой старости — играет значимую роль в улучшении здоровья популяции всех возрастных категорий. Современная наука вполне способна решить эту задачу.

Сегодня наиболее признанными средствами оздоровления микробиома, безусловно, остаются пробиотики, которые уже нашли широкое применение в составе многих лечебных и профилактических схем [1-3, 6-9, 11, 21, 31, 46, 52, 53, 58, 61]. При этом продолжают совершенствоваться технологии производства пробиотиков в направлении создания инновационных средств, обладающих направленными механизмами действия, что в перспективе позволит повысить эффективность методов лечения больных и поддержания здоровья в нормальном состоянии.

Более 20 лет назад в Украине стартовал широкомасштабный проект по созданию нового поколения средств оздоровления микробиома. Благодаря многочисленным исследованиям, проведенным ведущими специалистами в различных областях микробиологии и медицины, удалось достичь значительного прогресса в изучении микробиома и достаточно успешно использовать научные достижения при разработке принципиально новых оздоровительных средств, эффективность которых убедительно доказана клинической практикой. Разработанная серия мультипробиотиков серии Симбитер® и энтеросорбентов серии Сметекс® в настоящее время широко используется в различных областях медицины [1-4, 6-9].

Список литературы находится в редакции.



ТОВ фірма «О.Д.Пролісок»,
Україна, 08671, Київська обл.,
Васильківський р-н, с. В. Вільшанка,
тел. (044) 331-98-68, www.symbiter.ua



Media.med

Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції
«Актуальні питання дитячої гепатології»

17-18 травня 2017 року

Місце проведення:
Конференц-зала ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»,
м. Київ, вул. П. Майбороди, 8

Організатори:
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України
Асоціація педіатрів України

Куратор: **Валентина Сергіївна Березенко**, завідувач відділення дитячої гепатології
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувач кафедри
педіатрії №1 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор
медичних наук

До участі в конференції запрошуються обласні (міські)
фахівці за спеціальностями «Дитяча гастроентерологія», «Дитячі інфекційні
хвороби», педіатри та лікарі загальної практики – сімейної медицини,
завідувачі та співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини
вищих навчальних закладів та закладів післядипломної освіти,
профільних науково-дослідних установ МОЗ та НАМН України.

ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ

- Організація надання допомоги дітям з хворобами печінки
- Епідеміологічні та етіологічні аспекти захворювань печінки у дитячому віці
- Клініка, діагностика, лікування та профілактика інфекційних захворювань печінки у дітей
- Клініка, діагностика та лікування аутоімунних захворювань печінки у дітей
- Спадкові метаболічні хвороби печінки у дітей (клініка, діагностика, лікування)
- Сучасні стандарти діагностики та фармакотерапії хвороб печінки у дітей
- Сучасні можливості діагностики в дитячій гепатології
- Ураження печінки при соматичній патології у дітей
- Хірургічні аспекти в лікуванні захворювань печінки та трансплантація печінки у дітей

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних
конференцій, наукових семінарів і пленумів на 2017 рік.
Докладніше про програму заходу, місце проведення
та реєстрацію відвідувачів – на офіційному сайті співорганізатора конференцій
ТОВ «МЕДІАМЕД»

ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ

+38 (044) 374-50-65

info@mediamed.com.ua

mediamed.com.ua

Media.med

Шановні колеги!

Запрошуємо вас на науково-практичну конференцію
з міжнародною участю
«Жіноче здоров'я XXI століття. Стратегія та тактика рішень міждисциплінарних
проблем естетичної гінекології»

25-26 травня 2017 року

Місце проведення:
Конференц-зала фізико-хімічного корпусу НМУ ім. О. О. Богомольця,
м. Київ, просп. Перемоги, 34

Організатор:
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України.

Куратори: **Василь Олексійович Бенюк**, завідувач кафедри акушерства і гінекології №3
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук,
професор

Михайло Васильович Макаренко, завідувач кафедри акушерства і гінекології
інституту післядипломної освіти Національного медичного університету
ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук, заслужений лікар України

Програма заходу:

1. Відновлення жіночої сексуальності, інтимна пластика (відновлення краси,
молодості зовнішніх жіночих СО, конфігурація вагіни) – важливо для жінок
літнього віку і молодих після пологів
2. Генітальний пролапс і інконтиненція
3. Сексуальність жінки в різні вікові періоди
4. Варикозна хвороба в акушерстві і гінекології
5. Пластика молочної залози
6. Проблема ендометріозу
7. Внутрішньоматкова патологія

До участі у роботі конференції запрошуються: гінекологи, акушери, імунологи,
терапевти, мікробіологи, лікарі лабораторної діагностики, керівники структурних
підрозділів та закладів охорони здоров'я з регіонів, науковці
з провідних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН.

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів,
науково-практичних конференцій, наукових семінарів і пленумів на 2017 рік.
Докладніше про програму роботи, місце проведення та реєстрацію відвідувачів –
на офіційному сайті співорганізатора заходу
ТОВ «МЕДІАМЕД»

ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ

+38 (044) 374-50-65

info@mediamed.com.ua

mediamed.com.ua

Здоров'я України

21