

Всемирный день микробиома: вопросы эксперту

27 июня отмечается Всемирный день микробиома. Это событие учреждено для привлечения общественного внимания к научным исследованиям микробиома, повышения осведомленности о живом и разнообразном мире микроорганизмов. Влияние микробиома на состояние органов и систем является одним из интереснейших направлений медицинской науки.



НАМН Украины» (г. Харьков), доктору медицинских наук, профессору Галине Дмитриевне Фадеенко.

? Уважаемая Галина Дмитриевна, расскажите, пожалуйста, что такое микробиом человека. В какой период происходит формирование микробиома и может ли его состав меняться в течение жизни?

– Под микробиомом понимают совокупность всех микроорганизмов и их генов, населяющих определенное пространство. Микробиом человека – это совокупность всех микроорганизмов (бактерий, архей, грибов, вирусов) и их генов, населяющих различные анатомические пространства человека – внутренние и наружные. Причем численность микробов и их генов значительно превосходит таковую собственных клеток и генов человека. Так, среднее число собственных клеток человека составляет не более чем 43% от общего количества клеток (микробных и человеческих). Сотни триллионов микробных резидентов каждого человека несут в себе в 200 раз больше генов, чем человеческий геном.

В физиологических условиях наибольшая заселенность микроорганизмами (до 70% от их общего числа) приходится на пищеварительный канал: по убыванию – толстая кишка, тонкая кишка, ротовая полость, желудок, пищевод. По численности и разнообразию бактерии преобладают над другими микробными группами.

Постепенное микробное заселение происходит с момента рождения человека (прохождение через родовые пути, попадание во внешнюю среду, кормление) и дополняется при расширении рациона питания и его особенностей, контакта со внешней средой, образом жизни. В течение жизни микробиом (его разнообразие и групповой состав) может изменяться под влиянием питания, привычек и возраста (максимально в молодом возрасте с убыванием в процессе старения).

? Какова связь микробиома и таких патологий, как метаболический синдром, сахарный диабет и ожирение?

– Доказано, что микробиом имеет тесную взаимосвязь с так называемыми болезнями метаболизма – метаболическим синдромом в целом и всеми его компонентами (инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, неалкогольной жировой болезнью печени, избыточной массой тела, атерогенной дислипидемией), сахарным диабетом 2 типа (приобретенным), ожирением. С одной стороны, измененный микробиом под воздействием внешних факторов (вредных привычек, нерационального питания, низкой физической активности и др.) рассматривается как главный фактор риска и пусковой механизм для развития вышеперечисленных болезней метаболизма. С другой – сами

эти заболевания являются причиной возникновения глубоких дисбиотических нарушений и их поддержания, что ведет к прогрессированию заболеваний и развитию их осложнений.

Установлено, что хроническое системное воспаление низкой степени активности является главным патогенетическим процессом, обуславливающим возникновение метаболических заболеваний. За инициацию и поддержание системного воспаления отвечает молекула триметиламин-оксида (ТМАО), которая образуется из триметиламина, выделяемого определенным видом кишечных бактерий, размножающихся в ответ на употребление красного мяса и жиров с последующей его оксидацией специальными ферментами печени. Именно молекулы ТМАО активируют каскад воспалительных реакций: умеренные процессы перекисного окисления липидов, умеренно повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов, эндотелиальную дисфункцию сосудов, атерогенную активацию макрофагов и др. Возникающая при этом периферическая инсулинорезистентность (преддиабетическое состояние) может легко трансформироваться в сахарный диабет 2 типа. Вместе с тем изменение образа жизни (физическая активность, устранение вредных привычек, здоровый рацион питания) может позитивно изменить состояние кишечного микробиома, что сопровождается улучшением течения метаболических заболеваний: улучшение углеводного обмена, вплоть до его нормализации, снижение веса, снижение/нормализация уровня артериального давления, уменьшение частоты обращений к врачу и числа обострений.

? В настоящее время активно изучается связь кишечного микробиома и центральной нервной системы. Каким образом микробиом человека может влиять на функцию головного мозга? Существует ли связь между нарушением состава микробиома и психическими расстройствами?

– О существующей связи между кишечником и головным мозгом известно давно. Функционирование оси «кишечник/микробиом – мозг» достаточно изучено. Обмен информацией между мозгом и кишечником основан на четырех основных путях: нервном, гормональном, иммунном и метаболическом. Связь этих двух органов осуществляется через блуждающий нерв, который идет от черепа к грудной и брюшной полости и отвечает за несколько жизненно важных функций.

Кишечный микробиом осуществляет связь с мозгом через продукцию нейротрансмиттеров (серотонин, дофамин, ГАМК и т. д.). Эти микробиологические молекулы не оказывают непосредственного влияния на мозг, который изолирован и защищен гематоэнцефалическим барьером. Предполагается, что данные нейротрансмиттеры воздействуют на определенные структуры кишечника с последующей передачей импульсов в центральную нервную систему через нейроны желудочно-кишечного тракта, связанные с мозгом. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) вырабатываются бактериями толстой кишки в процессе ферментации пищевых волокон, оказывают благоприятное

и защитное действие, играют важную роль в обеспечении связи между двумя органами, воздействуя непосредственно на мозг. Другими возможными путями связи являются иммунная система и кровоток. Благодаря КЦЖК кишечные бактерии могут стимулировать синтез цитокинов, которые способны преодолевать стенку кишечника, проникать в кровоток и проходить через гематоэнцефалический барьер, воздействуя на области головного мозга, участвующие в регуляции стрессовых реакций. Поэтому пациентам с тяжелыми токсическими нарушениями печени и мозга назначают антимикробные препараты, уменьшающие численность кишечных бактерий и их метаболитов, что снижает их транслокацию (проникновение) в системный кровоток и тем самым снижает интоксикацию.

Мозг, в свою очередь, воздействует на кишечник, модулируя его секрецию, сократительную способность и кровообращение, оказывает влияние на его проницаемость. Вместе с тем исследования последних лет демонстрируют очень тесную связь между психикой человека и его кишечным микробиомом.

Очевидно, что микробиом влияет на организм и психику системно и непрерывно в течение жизни. Изучение микробиома как целостной системы внутри более высокоорганизованной системы (человека) в различных моделях психических расстройств демонстрирует значимую связь между композицией кишечных бактерий и психическими процессами. Кишечный микробиом может играть определенную роль как в этиологии, так и в патогенезе психических расстройств, что доказывает ряд исследований.

Показано, что расстройства аутистического спектра связаны с нарушениями развития мозга при нарушениях микробиоты. Так, у детей с аутизмом обнаружено меньшее разнообразие кишечной микробиоты, чем у здоровых детей: в ней содержится меньше полезных бактерий, таких как *Bifidobacterium*, и больше других (*Lactobacillus*, *Clostridium* и т. д.). Кроме того, в кишечнике детей с аутизмом в увеличенном количестве присутствуют грибы *Candida* (особенно *Candida albicans*), которые продуцируют аммиак и токсины, предположительно влияющие на работу мозга и усугубляющие кишечные бактериальные расстройства. Улучшение состояния микробиома – приближение его к норме – может существенно ослабить аутистическое поведение, повысить способность к общению. Исходя из этого, недавно был разработан новый диагностический биомаркер аутизма у детей (точность составляет 96%), определяемый путем генетического анализа микробиома в ротовой полости (в слюне и зубном налете), – превышение количества вредных бактерий и уменьшение микробного разнообразия.

Многообещающие результаты были получены при изучении связи между кишечным дисбиозом и хронической тревожностью. Согласно научным исследованиям, микробиом может оказывать индуцирующий тревожность эффект или, наоборот, подавлять беспокойство (анксиолитическое действие). Использование антибиотиков, которые уничтожают и подавляют кишечную микробиоту, может

быть связано с возникновением тревожных расстройств или, наоборот, со снижением тревожности у животных. Данные результаты нуждаются в подтверждении в исследованиях у пациентов с тревожностью. Показано, что у людей пробиотики снижают уровень кортизола в моче. У здоровых людей потребление кисломолочных продуктов приводит к изменениям мозговой активности в областях, которые отвечают за эмоции и боль.

Ряд исследований посвящен изучению связи кишечного дисбиоза и депрессии. Экспериментальные работы демонстрируют, что отсутствие кишечной микробиоты или ее гибель связаны с симптомами депрессии и дисбалансом нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина, ГАМК и т. д.). Кроме того, молекулы – индукторы воспаления, которые в избытке присутствуют в крови и вырабатываются кишечными бактериями, предположительно имеют прямое отношение к развитию депрессии. Небольшое количество проведенных исследований у людей позволили выявить характерные бактериальные признаки: низкий уровень некоторых родов бактерий в кишечнике (*Coprococcus* и *Faecalibacterium*) связан с ощущением низкого качества жизни у пациентов с депрессией. А прием некоторых психобиотиков (*Lactobacillus* и *Bifidobacteria*), численность которых снижена у пациентов с депрессией, усиливает действие антидепрессантов (получены первые обнадеживающие результаты): их длительное применение может облегчить симптомы депрессии и психологического стресса, не вызывая нежелательных явлений.

Авторы большого обзора публикаций о фармакотерапии депрессии отмечают, что препараты, принадлежащие к новым классам антидепрессантов, обладают противомикробным действием. И, напротив, прием некоторых антибактериальных препаратов демонстрирует антидепрессантный эффект. Предполагается, что именно антибактериальное действие может быть связано с эффективностью препаратов для лечения большого депрессивного расстройства.

Некоторые продукты питания также способны влиять на степень депрессии. Так, продукты с высоким содержанием глюкозы могут увеличивать предрасположенность к депрессии. Пребиотики (в основном галактоолигосахариды, содержащиеся в красной фасоли, нуте, артишоках и т. д.) могут оказывать положительный эффект, стимулируя увеличение количества бифидобактерий. Фрукты, овощи, рыба (богатая ω-3-ЖК) могут способствовать восстановлению микробиома, регуляции провоспалительных процессов и, таким образом, благоприятно влиять на настроение.

Наиболее клинически значимыми являются результаты исследований нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера (самая распространенная форма деменции) и болезнь Паркинсона. Доказано, что ключом к патогенезу болезни Альцгеймера и ее прогрессированию является воспалительный процесс, вызванный локальными отложениями пептида Аβ42 в головном мозге. Каким образом влияет на этот процесс кишечный микробиом при дисбиозе, на данный момент неизвестно. Однако существует достаточно доказательств того, что дисбаланс в композиции кишечной микробиоты может провоцировать воспалительный процесс, который по оси «кишечник/микробиом – мозг» может достигать головного мозга. Применение пробиотического препарата влияет на состав кишечной микробиоты

и ее метаболитов, что оказывает эффект на плазменную концентрацию воспалительных цитокинов и ключевых метаболитических гормонов, которые считают терапевтическими мишенями при нейродегенерации, что способствовало восстановлению двух нарушенных протеолитических путей нейронов. Таким образом, модуляция микробиоты вызывает положительные эффекты на пути, которые способны замедлить прогрессирование болезни Альцгеймера.

Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют исследования, доказывающие какое-либо влияние (позитивное либо негативное) на процесс психотерапевтического воздействия. В отличие от доказанной регуляции кишечными бактериями аффективной сферы, до сих не выяснено их влияние на мотивационную сферу, на когнитивные установки и другие сферы человеческой психики. Это открытые вопросы для будущих междисциплинарных исследований на стыке нейробиологии и психологической науки.

? **Какие, на Ваш взгляд, наиболее перспективные исследования микробиома проводятся в настоящее время?**

– Глобальное исследование по доказыванию гипотезы о существовании ключевой микробиоты – так называемого филометаболического ядра, представленного доминирующими бактериями, существующими у большинства здоровых людей. В соответствии с гипотезой, физиологическая роль филометаболического ядра состоит в регуляции метаболитических процессов в кишечнике. В случае подтверждения данной гипотезы возможность вычленения микробной основы позволит дифференцировать состояние здоровья и наличие метаболитических заболеваний, а также создать новые возможности для восстановления здорового гомеостаза (и метаболизма) в случае микробного дисбаланса кишечника (дисбиоза). Например, базовое лечение и профилактика болезней метаболизма путем восстановления кишечного микробиома.

Еще одно исследование касается профилактики и лечения колоректального рака путем воздействия на кишечный микробиом. Имеющиеся данные свидетельствуют о патогенетической роли измененного кишечного микробиома в развитии колоректального рака (стимуляция роста опухоли, появление болезнетворных бактериальных видов, подавление полезных видов и их разнообразия). В экспериментальных и клинических исследованиях получены обнадеживающие результаты в отношении профилактики и лечения колоректального рака при восстановлении кишечного микробиома.

Интересным направлением, которое интенсивно изучается, является определение эффективности фекальной трансплантации для ребиоза кишечника. В настоящее время ведется составление международных рекомендаций для практического применения данного метода лечения.

? **Расскажите о современных методах терапевтического воздействия на кишечный микробиом.**

– Современные методы терапевтического воздействия на микробиом включают несколько направлений:

- 1) исключение факторов риска его нарушений – вредных привычек, нездорового питания, ограниченной физической нагрузки, необоснованного приема антибактериальных препаратов, ограничение употребления продуктов с консервантами;
- 2) индивидуально подобранные физические нагрузки;
- 3) рацион, богатый пребиотиками, пробиотиками, витаминами и минералами;
- 4) применение пребиотиков, пробиотиков и их метаболитов в виде лекарственных препаратов при кишечном дисбиозе;

5) пересадка нормальной микробиоты от здорового донора (фекальная микробная трансплантация).

? **Может ли индивидуальный состав микробиома определять наиболее подходящий рацион для конкретного человека?**

– Действительно, наиболее подходящий рацион для конкретного человека и его режим физической нагрузки лучше всего определять на основе генетического анализа. Это называется персонализированным подходом, который рассматривается как медицина ближайшего будущего. В Украине такие исследования проводятся. Судя по опыту нашего института, именно такое индивидуальное составление рациона питания и физической нагрузки является наиболее эффективным

для более устойчивого ребиоза кишечника в сравнении со стандартными диетическими расчетами.

? **Важно ли для практикующих врачей разных специальностей понимать роль микробиома в патогенезе различных заболеваний? Для каких медицинских специальностей это наиболее актуально?**

– Понимание роли кишечного микробиома в патогенезе заболеваний является архиважным, поскольку оно открывает новые возможности лечения, а также первичной и вторичной профилактики многих, в том числе распространенных, заболеваний: метаболитических, неврологических, онкологических. Наиболее актуальны такие сведения для семейных врачей, терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов, кардиологов, онкологов.

? **Что могут врачи рекомендовать своим пациентам с целью коррекции микробиома, профилактики нарушений его состава?**

– Здоровый образ жизни, придерживаться которого необходимо на протяжении всей жизни и начинать никогда не поздно. Здоровый образ жизни является основой и коррекции, и профилактики кишечного дисбиоза, а также многих заболеваний. Без этого никакие медикаменты не смогут стойко восстановить микробный спектр кишечника. Задача врача – мотивировать своих пациентов к поддержанию физиологического состава кишечного микробиома, в том числе и на собственном примере.

Подготовила **Ирина Петренко**

37

СВІТОВИЙ ЕКСПЕРТ З МІКРОБІОТИ

BIOCODEX
Microbiota Institute



5 ВАЖЛИВИХ ПРИЧИН ДІЗНАТИСЯ БІЛЬШЕ ПРО МІКРОБІОТУ ТА ВІДВІДАТИ САЙТ WWW.BMI-PRO.COM

- 1 Збагачуйте Ваші персональні знання**
Різні розділи веб-сайту є скарбницею інформації про микробиоту та захворювання, пов'язані з дисбактеріозом.
- 2 Слідкуйте за останніми досягненнями в дослідженнях**
Веб-сайт регулярно оновлюється новинами та резюме останніх публікацій.
- 3 Зрозумійте точку зору відомих фахівців**
Підпишіться на наш інформаційний бюлетень, що виходить тричі на рік, і отримайте інформацію від всесвітньо відомих вчених-експертів щодо останніх новин микробиоти.
- 4 Розширений доступ**
Функція Services + дозволяє завантажувати додаткові ресурси та надає доступ в Інтернеті до публікацій, запропонованих Biocodex. Сайт також надає вам доступ до мультимедійної бібліотеки відео, фотографій та наукової інфографіки.
- 5 Навчіть своїх пацієнтів дбати про микробиоту**
На веб-сайті також розміщено загальнодоступний розділ, куди ви можете направити своїх пацієнтів для отримання додаткової інформації. Інститут микробиоти Biocodex завжди доступний у соціальних мережах на сторінці у Facebook.

Biocodex 11. 17.06.2020