

## СОДЕРЖАНИЕ

Об авторе . . . . .	6
Предисловие . . . . .	8
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	9
1. Десять вопросов автору по теме микробиома . . . . .	11
2. Введение . . . . .	13
3. Проект микробиома человека . . . . .	17
4. Современные методы исследования микробиома в медицине . . . . .	19
Биосенсоры и лаборатории на чипе . . . . .	25
5. Структура и характеристики микробиома . . . . .	27
Микробиом кишечника . . . . .	27
Анатомическое распределение микробиома . . . . .	30
Возрастная динамика микробиома у детей . . . . .	30
Ключевая информация раздела . . . . .	37
Энтеральная нервная система . . . . .	38
Респираторный микробиом . . . . .	42
Микробиом женской репродуктивной системы . . . . .	48
Микробиом кожи . . . . .	55
6. Роль микробиома в физиологии человека . . . . .	61
Физиология нового поколения для изучения микробиома . . . . .	62
7. Функция микробиома с позиций метаболомики . . . . .	64
8. Иммунная система и микробиом . . . . .	66
9. Резистом человека . . . . .	70
10. Механизмы защиты микробиома . . . . .	74
Устойчивость к колонизации патогенами . . . . .	74
Механизмы устойчивости микробиома к колонизации патогенами . . . . .	80
Косвенные механизмы устойчивости к колонизации . . . . .	84
Механизмы селекции высокоустойчивых патогенов в составе микробиома . . . . .	85
11. Пробиотики, пребиотики и синбиотики . . . . .	87
Доказательная основа применения пробиотиков . . . . .	89
Влияние пробиотиков и пребиотиков на вагинальный микробиом . . . . .	93
12. Микробиом-ассоциированная фармакология . . . . .	96
Влияние микробиома на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств . . . . .	97

---

Типирование микробиомного метаболизма лекарств в клинической практике . . . . .	107
Влияние антибиотиков на состав и характеристики микробиома . . . . .	107
Ассоциация микробиома и эффективности противоопухолевых лекарственных средств . . . . .	112
<b>13. Транслокация бактериальных токсинов . . . . .</b>	<b>114</b>
<b>14. Микробиом и инфекционные заболевания . . . . .</b>	<b>120</b>
<i>C. difficile</i> -ассоциированная инфекция в контексте кишечного микробиома . . . . .	120
Микробиом и пневмонии . . . . .	123
Переоценка взглядов на патогенез ботулизма . . . . .	125
Инфекции мочевыделительной системы и микробиом . . . . .	128
<b>15. Трансплантация фекальной микробиоты . . . . .</b>	<b>129</b>
Трансплантация фекальной микробиоты в лечении <i>C. difficile</i> - ассоциированной инфекции . . . . .	129
Трансплантация фекальной микробиоты для восстановления устойчивости к колонизации патогенами . . . . .	131
<b>16. Микробиом у особых категорий пациентов . . . . .</b>	<b>133</b>
Пациенты с иммуносупрессией . . . . .	133
Генерализованные инфекции, происходящие из кишечника . . . . .	139
Антибактериальная профилактика у пациентов на фоне химиотерапии с позиции кишечного микробиома . . . . .	145
Роль стерильной внешней среды у пациентов с иммуносупрессией . . . . .	147
Реакция «трансплантат против хозяина» и микробиом . . . . .	149
Микробиом у пациентов с ВИЧ-инфекцией . . . . .	150
<b>17. Микробиом и неинфекционные заболевания . . . . .</b>	<b>152</b>
Метаболический синдром . . . . .	153
Микробиом в современной эндокринологии . . . . .	155
Микробиом и заболевания щитовидной железы . . . . .	164
Микробиом и остеопороз . . . . .	165
Микробиом в дерматологии . . . . .	167
Микробиом в неврологии и психиатрии . . . . .	170
Микробиом в гепатологии и гастроэнтерологии . . . . .	181
Микробиом в онкологии . . . . .	186
Микробиом в хирургии . . . . .	188
Микробиом в трансплантологии . . . . .	189
Микробиом в акушерстве и гинекологии . . . . .	190

---

Микробиом в ревматологии . . . . .	197
Микробиом в пульмонологии . . . . .	200
Микробиом в патогенезе атопического дерматита . . . . .	201
Микробиом в нутрициологии и диетологии . . . . .	203
Микробиом в судебной медицине и криминалистике . . . . .	211
<b>18. Перспективные методы коррекции микробиома . . . . .</b>	<b>215</b>
Микробные коктейли . . . . .	215
Бактериальные лиганды . . . . .	215
Малые молекулы . . . . .	216
Таргетная антибактериальная терапия . . . . .	217
CRISPR-CAS9 методы генной инженерии . . . . .	217
<b>19. За пределами «просто бактерий»: микобиом, виром и археом . . . . .</b>	<b>219</b>
Микобиом в медицине . . . . .	219
Виром в медицине . . . . .	222
Археом в медицине . . . . .	224
<b>20. Краткий конспект клинициста . . . . .</b>	<b>225</b>
<b>21. Заключительные вопросы и ответы по теме микробиома . . . . .</b>	<b>226</b>
<b>Послесловие . . . . .</b>	<b>227</b>
<b>Глоссарий . . . . .</b>	<b>228</b>
<b>Библиография . . . . .</b>	<b>242</b>
<b>Приложения . . . . .</b>	<b>301</b>
Приложение 1 . . . . .	301
Приложение 2 . . . . .	312
Приложение 3 . . . . .	319

Путь в тысячу ли начинается с первого шага.

*Лао-Цзы*

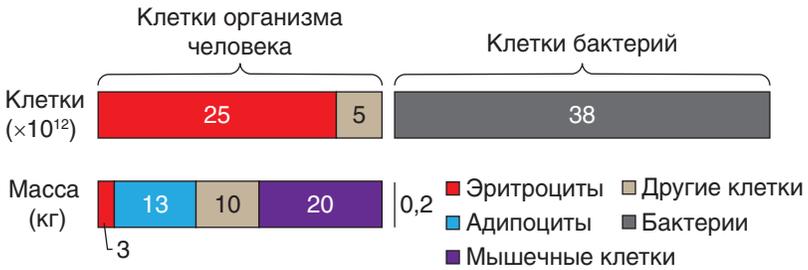
## **2. ВВЕДЕНИЕ**

Сегодня мир переходит к медицине, основанной на принципах профилактики, персонификации, предиктивности и участия пациентов. Под профилактикой понимается комплекс мер, включающий не просто предотвращение конкретных заболеваний, но и распространение здорового образа жизни. Персонификация предполагает индивидуальную диагностику, индивидуальные подходы к лечению, в том числе к выбору лекарств, режимов дозирования и даже применение индивидуальных 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 конкретного человека позволит реализовать эти четыре направления современной высокотехнологичной медицины.

На протяжении последних двух десятилетий микробное сообщество (микробиота) организма человека признавали фундаментальным фактором, определяющим физиологию и патологию хозяина. Триллионы бактерий обитают в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) млекопитающих, в том числе и людей, значительно расширяя возможности генома хозяина [1]. Это означает, что с помощью микроорганизмов человек способен выполнять функции, которые не кодируются собственным геномом, такие как, например, защита от инвазивных патогенов, извлечение дополнительной энергии из пищи, синтез ключевых молекул для развития собственных клеток и тканей. Более того, данные функции микробиоты весьма специализированны и различаются в зависимости от локализации микроорганизмов в ЖКТ и других локусах тела человека [2–4]. Таким образом, сегодня одним из наиболее перспективных направлений исследований в медицине является изучение набора генов, ответственных за формирование микробиоты различных локализаций, а именно микробных сообществ ЖКТ, кожи, слизистых оболочек половых органов и др. Данные коллективные

гены, которые охватывает микробиота человека, известны как микробиом человека. Он в подавляющем большинстве случаев превосходит кодирующую способность генома человека, составляя более 3 млн генов [1]. Несмотря на существование выраженных индивидуальных различий в структуре бактериальных видов, составляющих микробиом хозяина, многие микробные гены отвечают за аналогичные функции, что приводит к высокой функциональной избыточности микробиома. Данные перекрывающиеся функции и следует считать основными задачами микробиома, общими для здоровых людей [5, 6]. Среди данных задач — биодеградация ряда неперевариваемых полисахаридов, синтез незаменимых аминокислот и витаминов, детоксикация ксенобиотиков [7, 8]. Ассоциации спектра и характеристик микробиома уже доказаны в ряде инфекционных и неинфекционных заболеваний человека, а современные исследования 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 [9], нейрофизиология [10–12], онкология [13, 14], судебно-медицинская экспертиза [15, 16] и метаболические заболевания [17, 18]. Более того, современные направления исследований включают изучение связей на уровнях: ось «микробиом кишечника—головной мозг», ось «микробиом кишечника—печень», ось «микробиом кишечника—дыхательная система».

Уже подтверждено, что микробиом человека имеет серьезное значение для поддержания здоровья человека и профилактики болезней. Одна из наиболее изученных ролей микроорганизмов человека заключается в обеспечении защиты от бактериальных патогенов. Это особенно важно в условиях стационаров, чтобы предотвратить инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, вызываемые бактериями, происходящими из ЖКТ. Комменсальная микробиота пациента имеет возможность исключить данные высокоустойчивые патогены из состава микробного сообщества ЖКТ, а также противостоять колонизации *de novo*. Считается, что около 40% представителей микробиоты обитает в ЖКТ, 20% — в полости рта, 18–20% — на кожных покровах, 15–16% в ротоглотке и 2–4% в уrogenитальном тракте у мужчин; у женщин же на вагинальный биотоп приходится в районе 10% представителей всей микробиоты организма. Схематическая иллюстрация соотношения клеток микробиоты и организма человека представлена на рис. 1.



**Рис. 1.** Схематическое соотношение микробиома и организма человека: вверху — в клетках,  $\times 10^{12}$ ; внизу — в массе, (кг) (адаптировано автором из Sender R. и соавт. [19])

Отметим, что микробиом является весьма вариабельной системой, которая не только влияет на своего хозяина, но и адаптируется к сигналам, информации, поступающей от человека, то есть это взаимодействие действительно обоюдно (рис. 2).



**Рис. 2.** Двустороннее взаимодействие микробиома и хозяина

При определенных обстоятельствах у пациентов может сложиться ситуация с наличием недостаточно развитой, малодифференцированной микробиоты, которая будет не в состоянии защитить от колонизации экзогенными бактериями. Следовательно, такие пациенты становятся колонизированными внутрибольничным патогеном, зачастую устойчивым к антибиотикам, который затем может размножиться до высокой плотности, а ЖКТ будет служить важным резервуаром для опасных бактериальных патогенов. Данные процессы чреваты двумя серьезными проблемами. Во-первых, колонизированные пациенты служат резервуарами для передачи внутрибольничных патогенов другим пациентам, что способствует циркуляции возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в стационарах. Во-вторых, колонизирующий кишечник патоген может вызывать потенциально опасное для жизни заболевание, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом. Именно поэтому изучение микробиома человека сможет определять стратегии защиты от колонизации опасными патогенами и тем самым предотвращать тяжелые инфекции. На данном этапе, несмотря на то что уже доказана роль микробиоты в предотвращении колонизации рядом патогенов, конкретные механизмы данной защиты еще не полностью определены и продолжают оставаться активной областью научных исследований. Время показало, что трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) уже вошла в рутинную практику онкологических, онкологических, гематологических и многопрофильных медицинских центров по всему миру. Следующим этапом является создание индивидуальных терапевтических средств на основе защитных факторов микробиоты, что мы надеемся увидеть в ближайшие годы.

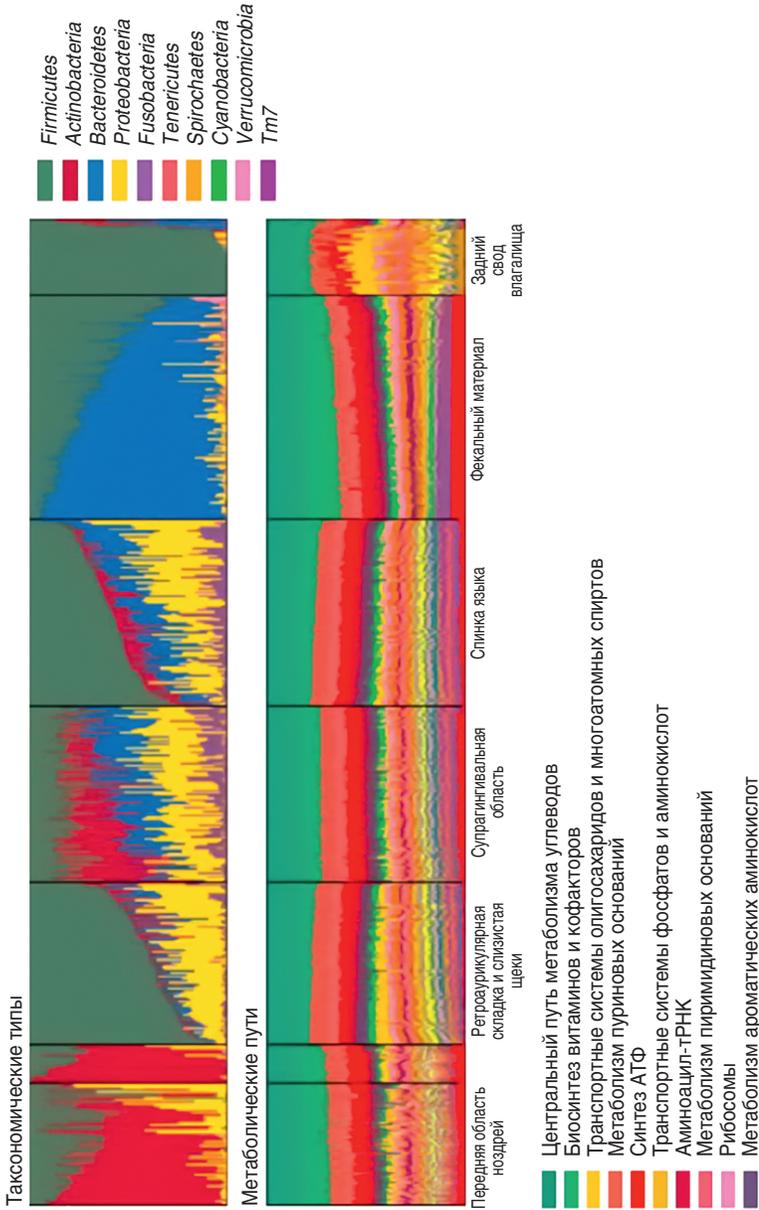
Цель данной книги — обозначить современный уровень знаний в отношении микробиома человека, описать практические результаты внедрения микробиом-ассоциированных методов лечения, а также обозначить наиболее перспективные направления исследований в данной области.

### 3. ПРОЕКТ МИКРОБИОМА ЧЕЛОВЕКА

В 2010 г. в журнале Nature была опубликована работа под названием «Наш другой геном» («Our “other” genome»). Именно тогда в контексте международных исследований начался активный пересмотр этиологии и патогенеза ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний человека с учетом новых данных о микробиоме человека.

Важной инициативой является Проект микробиома человека — исследовательская программа Национального института здоровья США (NIH), цель которой — улучшение понимания характеристик микробиоты, связанной со здоровьем и заболеваниями человека. Начатая в 2008 г. первая фаза программы являлась пятилетним проектом, направленным на выявление объема и базовых характеристик микробиоты человека. Вторая фаза, известная как интегративный Проект микробиома человека, была запущена в 2014 г. с целью объединения ресурсов для выяснения роли микробов в поддержании здоровья и развитии конкретных заболеваний. Важными компонентами Проекта микробиома человека являются некультуральные методы оценки микробиоты, в частности метагеномика, а также секвенирование микробиома. В рамках проекта выполняется секвенирование 16S рРНК бактерий микробиоты человека [6].

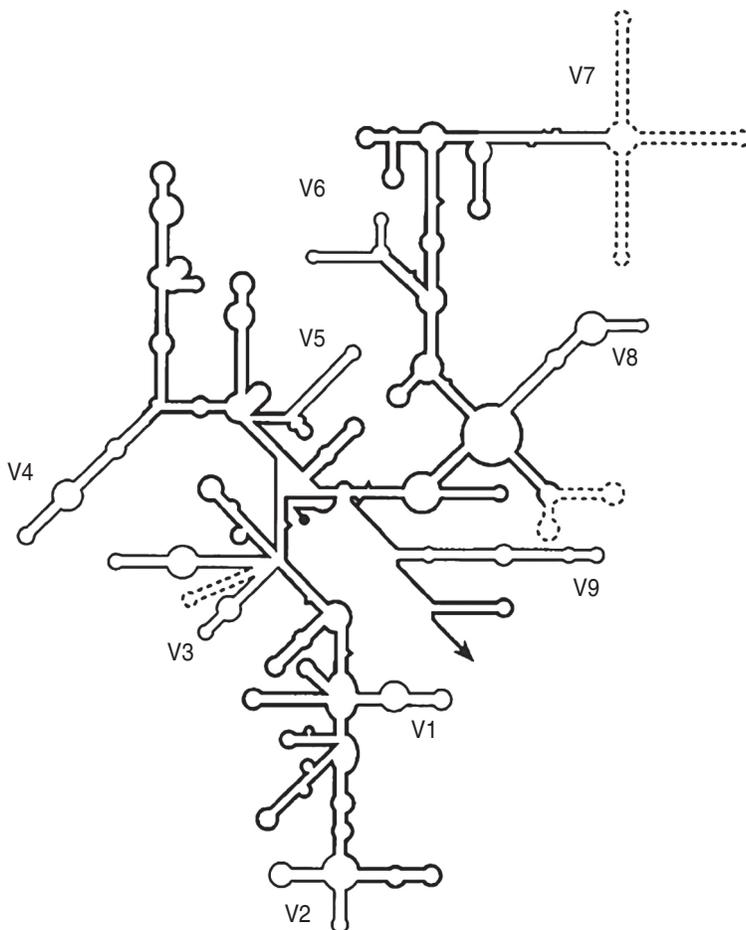
Важно подчеркнуть, что, несмотря на различный видовой состав микробиома человека в различных локализациях [верхние и нижние дыхательные пути (ДП), верхние и нижние отделы ЖКТ, половые органы], метаболические пути бактерий остаются практически неизменными. Это в очередной раз подчеркивает значимость микробиома для биохимических и физиологических функций человека (рис. 3).



**Рис. 3.** Состав микробиома человека (сверху) и активность метаболических путей (снизу) в зависимости от анатомической локализации (по данным Проекта микробиома человека [6])

## 4. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОМА В МЕДИЦИНЕ

Большинство исследований микробиома основаны на определении последовательности переменных областей высококонсервативного гена, кодирующего 16S субъединицу рибосомальной РНК (16s рРНК) микроорганизмов. Этот ген повсеместно присутствует в бактериях, при этом отсутствует у млекопитающих и содержит девять гипервариабельных областей (V1–V9), что позволяет идентифицировать различные бактерии посредством таксономического сопоставления полученных последовательностей с эталонными геномами из международных баз данных (рис. 4). В зависимости от последовательностей и выбора баз данных идентификация может быть выполнена до видового уровня, но обычно она приводит к сочетанию видов, родов, типов организма. Для описания результатов такой идентификации обычно используется общий термин «операционная таксономическая единица» (ОТЕ), объединяющий расшифрованные последовательности 16S рРНК с 97% идентичностью, что обычно достаточно для понимания видовой принадлежности микробов. Вышеописанный процесс называется метатаксономикой, так как он описывает таксономический состав всего бактериального сообщества в биологическом образце. Важно помнить, что у метода имеется два нюанса: во-первых, вирусы и грибы не имеют гена 16S рРНК и, соответственно, не идентифицируются, хотя и являются неотъемлемой частью микробиома. Однако похожие молекулярно-генетические методы идентификации, основанные на переменности участков гена 18S рРНК, или спейсерной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (ITS), доступны и для грибов. Во-вторых, этот процесс не позволяет предоставить информацию о функции микробиоты, что может быть исследовано уже только с помощью методов метагеномики, метатранскриптомики и метаболомики. Более подробно ключевые термины, используемые в современных научных исследованиях, определены в табл. 1.



**Рис. 4.** Схематическая структура прокариотической 16S рРНК. Регионы, в которых последовательность нуклеотидных оснований наиболее вариабельна, обозначены как V1–V9 (адаптировано автором из Neefs J.M. и соавт. [20])