

Тулеуова Дария

резидент 1-го года обучения, врач-гастроэнтеролог

(ПФ НАО «МУС», Республика Казахстан)

Научный руководитель: Бендер Н.Р., врач-терапевт высшей категории, врач-гастроэнтеролог, ассистент кафедры Персонализированной медицины (ПФ НАО «МУС», Республика Казахстан)

Кишечная микробиота, как система поддержания гомеостаза. Современные методы исследования. (литературный обзор)

Актуальность. Сегодня известно, что микробиота кишечника, наиболее колонизированного биотопа организма человека, в значительной степени обуславливает его здоровье, поскольку представители микробиоты во многом определяют иммунный ответ и устойчивость к патогенам, участвуют в обмене широкого спектра микро- и макронутриентов. Кроме того, микробиота кишечника выполняет необходимые для жизнедеятельности организма функции, включая иммуномодулирующую, детоксикационную, антиканцерогенную, пищеварительную, осуществляет колонизационную резистентность, а также поддерживает биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие, необходимое для сохранения постоянства внутренней среды и здоровья человека в целом. В статье описываются структура и функции микробиоты, современные методы исследования, согласно найденным научным исследованиям. **Целью** данного исследования послужило освещение современных представлений о роли микробиоты кишечника в поддержании гомеостаза организма, основанные на данных отечественной и зарубежной

литературы. **Методы и материалы.** Был осуществлен поиск научных источников с использованием баз данных Scopus, PubMed, eLibrary, Cyberleninka и выделено по степени релевантности - 40 источников, содержание которых полностью удовлетворяло заданную цель и задачи работы.

Введение. Микробиота кишечника человека – это мощная система, состоящая более чем из 1000 видов бактерий и 1014 клеток, необходимых для гомеостаза кишечника и для поддержания общего здоровья индивидов, как целая планета. Биомасса кишечных бактерий у взрослого человека может достигать 1,5–3,0 кг. В комплексе с микробными генами эта микробная экосистема получила название – «микробиом», который содержит в 100 раз больше генов, чем в геноме человека, и эти гены вносят существенный вклад в функции организма и его здоровье [1].

Формирование кишечной микробиоты начинается рано, во время родов и в постнатальном периоде при грудном вскармливании [2]. Время от зачатия и на протяжении раннего этапа жизни представляет собой уникальный и удивительный период роста и развития, когда закладывается фундамент будущего состояния здоровья. В частности, первые 1000 дней жизни (с момента зачатия до двухлетнего возраста) часто называют критическим окном возможностей [3]. Среди факторов окружающей среды, определяющих микробиоту, особенное место занимает диета. Изучение взаимосвязи микрофлоры с питанием позволило установить, что энтеротип *Bacteroides* ассоциирован с длительным употреблением животных белков, аминокислот и насыщенных жиров. Энтеротип *Prevotella*, напротив, был связан с употреблением углеводов и простых сахаров. Секвенирование 16S рРНК позволило получить данные о явных сдвигах в составе микробиоты уже с первого дня изменения диетических предпочтений [4].

Структура микробиоты желудочно-кишечного тракта представляет собой сложнейшую микробную экосистему. Количество микробных клеток и видовое разнообразие различных отделов желудочно-кишечного тракта сильно

различаются. Желудочно-кишечный тракт наиболее населен микроорганизмами. Полость рта у взрослого человека может включать порядка 230 родов и более 600 различных видов бактерий. Нормальную микрофлору желудка составляют *Streptococcus*, *Helicobacter*, *Clostridium*, *Lactobacillus* и *Veillonella*. В микробиоте желчного пузыря преобладают типы *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [5]. Наиболее важным биотопом человеческого организма является кишечник, в состав которого входит более 700 родов бактерий и 2500 различных видов микроорганизмов. Вегетирующие микробные популяции, входящие в состав пристеночного микробиотопа расположены в виде биопленки и образуют отдельные микроколонии, которые неравномерно расположены в толще слизи. Эти микроколонии состоят из сбалансированного набора содружественных членов [6].

Функции, выполняемые кишечной микробиотой являются одними из важнейших в сохранении и восстановлении организма в целом. В частности, показано, что микробиота кишечника защищает организм от патогенных микробов, контролирует экспансию жировой ткани, функционирование кишечного барьера, пролиферацию клеток кишечного эпителия, развитие и гомеостаз иммунной системы кишечника, метаболизм глюкозы. Кишечная микробиота вносит вклад в развитие эпителия кишки, увеличивая ангиогенез в кишечнике и увеличивая плотность капилляров в малых ворсинках, а также влияет на физиологию и моторику кишечника, обеспечивая извлечение из пищи энергетического субстрата, способствует формированию энергетического метаболизма [7]. Доказано, что микробиота в дистальных отделах кишечника человека трансформирует полисахариды пищи, не перевариваемые в проксимальных отделах, в перевариваемые компоненты – сахара. ЦНС может воздействовать на кишечную микробиоту через изменения в моторике ЖКТ, в секреции и проницаемости кишечного барьера. Композиция и активность микробиоты подвержены влиянию со стороны мозга, но есть и петли обратной связи. Бактерии кишечника распознают и синтезируют нейроиндокринные

гормоны, и этот факт привёл к появлению гипотезы, что микробиота взаимодействует, в первую очередь, с энтеральной нервной системой хозяина; примерно 500 миллионов нейронов этой системы обеспечивают двустороннюю связь кишечника с ЦНС. Энтеральная нервная система может действовать автономно, и её в одной из публикаций 1999 года даже назвали вторым мозгом. Генетические исследования кишечной микробиоты человека показали, что среди здоровых индивидов в их микробиоте обнаруживается большое разнообразие бактериальных видов, и все гены сообщества микроорганизмов в кишечнике (кишечный метагеном) задействованы в ключевых функциях – пищеварения, а также расщепления неперевариваемых ингредиентов пищи, развития и стимуляции иммунной системы пищеварительного тракта хозяина и организма в целом [8]. Если в геноме человека содержится около 22 тысяч генов, кодирующих белки для регуляции метаболизма, то микробиом добавляет ещё около 8 миллионов генов! В здоровой микробиоте сбалансировано представительство симбионтов (бактерий с обеспечивающими здоровье функциями) и патобионтов (бактерий, потенциально способных стать причиной патологии) [9].

Кишечная микробиота поддерживает оптимальную проницаемость кишечной стенки, способствует уменьшению эндотоксемии, содержания провоспалительных цитокинов, но увеличивает выработку биологически активных полезных молекул (в том числе, жирных кислот короткой цепи, индола) и повышает чувствительность к инсулину. Всё это приводит к улучшению состояния кишечника и метаболического здоровья индивида. Недавно установлено, что кишечная микробиота вырабатывает активные сигнальные молекулы, которые взаимодействуют с метаболизмом хозяина. Жирные кислоты короткой цепи, например, образуются путём ферментации диетических волокон кишечными бактериями. Их взаимодействие с рецепторами мембран, сопряженными с G-белком, влияет на чувствительность к инсулину в адипоцитах и периферических органах, что контролирует

энергетический метаболизм. Кишечную микробиоту расценивают как фактор своеобразной внешней среды, регулирующей запасы жира в организме. E. K. Costello с соавторами [10] сделали совершенно справедливый вывод, что для более полного понимания такой сложной экосистемы, как кишечный микробиом, подверженный изменениям под влиянием множества факторов, необходимо привлечение экологической теории [11]. Высказана также интересная гипотеза о роли микробиоты в регуляции аппетита человека и предпочтения определённой диеты, и о существовании обратной связи между состоянием организма, составом микробиоты, интуитивными потребностями индивида в определённой диете и поведенческими реакциями для их удовлетворения [12]. V. Norris с соавторами обратили внимание на то, что наибольшее воздействие на здоровье и поведение индивида, ассоциирующееся со здоровьем, оказывает весь бактериальный ансамбль кишечника, а не отдельные его виды [12].

Основные исследования и проекты по изучению микробиоты человека проводятся в США, Великобритании, Германии и Китае, где используют передовые технологии, инновационное оборудование и современные молекулярно-генетические методы. В настоящее время основным и самым точным молекулярно-генетическим методом для определения микробного профиля человека является метод секвенирования 16S – рРНК, который позволяет идентифицировать видовую принадлежность микроорганизма, и полногеномного секвенирования, который позволяет идентифицировать родовую принадлежность микроорганизма. Исследования метаболомного профиля проводят методами газожидкостной хроматографии, определяя активность анаэробных микроорганизмов по спектрам и уровням летучих жирных кислот, и газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией для выявления микроорганизмов по специфическим для них нелетучим жирным кислотам, альдегидам и стеринам [13].

Выводы. Таким образом, с уверенностью можно утверждать о том, что микробиота кишечника играет огромную и одну из важнейших ролей в поддержании здоровья человека и развитии ряда заболеваний. Появление молекулярных, генетических методов диагностики позволило сделать поистине революционные открытия в области изучения данного направления. Стоит отметить, что полученные данные свидетельствуют о возрастающем интересе ученых к более детальному изучению влияния микробиоты на разные патологические состояния человека. Дальнейшее изучение и расшифровка микробиома человека позволит точно и эффективно диагностировать различные заболевания человека, решить актуальные клинически значимые задачи. Все вышеизложенное обуславливает необходимость разработки методических рекомендаций и их внедрение в клиническую практику по наиболее эффективному применению инновационных методов диагностики состава микробиоты для повышения качества терапии различных состояний, в том числе связанных с нарушением кишечного микробиоценоза.

Литература:

1. Sommer, F., Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology // Nat. Rev. Microbiol. – 2013. – Vol. 11. – P. 227–238.
2. Koleva P., Kim J., Scott J., Kozyrskyj A. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. Birth Defects Res C Embryo Today 2015. Vol. 105. №4. P.265–277.
3. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011. Vol. 473(7346). P.174–80. DOI: 10.1038/nature09944.
4. Koren O., Knights D., Gonzalez A., Waldron L. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. PLoS Comput Biol. 2013. Vol. 9. № 1. P. e1002863. DOI:10.1371/journal.pcbi.1002863.

5. Ю.В. Юдина , д.м.н., проф. А.А. Корсунский , д.м.н., проф. А.И. Аминова , Г.Д. Абдуллаева , д.м.н., проф. А.П. Продеус. Микробиота кишечника как отдельная система организма.

DOI:https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42390467_60965249.pdf

6. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, Kurilshikov A, Bonder MJ, Valles-Colomer M, Vandeputte D, Tito RY, Chaffron S, Rymenans L, Verspecht C, De Sutter L, Lima-Mendez G, D'hoe K, Jonckheere K, Homola D, Garcia R, Tigchelaar EF, Eeckhaut L, Fu J, Henckaerts L, Zhernakova A, Wijmenga C, Raes J. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352(6285):560-564.

7. Geurts, L., Neyrinck A. M., Delzenne N. M. et al. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics // *Benef. Microbes*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 3–17.

8. Sommer, F., Bäckhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 227–238.

9. Hooper, L. V., Littman D. R., Macpherson A. J. Interactions between the microbiota and the immune system // *Science*. – 2012. – Vol. 336. – P. 1268–1273.

10. Glick-Bauer, Yeh M.-Ch. The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 4822–4838.

11. Serikov, I., Shannon L., Russell L. et al. Gut microbiota in health and disease // *Physiological Reviews*. – 1 July 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 859–904.

12. Norris, V., Molina F., Gewirtz A. T. Hypothesis: Bacteria control host appetites // *J. Bacteriol. Febr.* – 2013. – Vol. 195, № 3. – P. 411–416.

13. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ Микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт // *International journal of applied and fundamental research*, № 11, 2018 DOI: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_36493470_69864175.pdf