



Проф. Ж.Д. Семидоцкая, проф. Т.Д. Звягинцева*,
доц. И.А. Чернякова, доц. М.Ю. Неффа, А.Е. Чернякова
 Харьковский национальный медицинский университет
 Кафедра пропедевтики внутренних болезней №2,
 *Харьковская медицинская академия последипломного образования
 Кафедра гастроэнтерологии
 КНП ХОС ОКСД радиационной защиты населения

Уроки микробиоты

« Я огромен, я вмещаю множества».
 Уолт Уитмен «Песня о себе».

Последние три десятилетия шестой информационной революции в истории цивилизации человечества ознаменованы стремительным развитием наук о жизни, постгеномных «омикс» — технологий, в частности, метагеномики, метатранскриптомики, протеомики, метаболомики. Это позволило получить новые сведения о живых существах, которые населяют организм человека, прошли с ним сложный путь ко-эволюции и стали важнейшим фактором, определяющим существование человечества и его будущее как вида [28]. Отношения между человеком и невидимым миром живых существ, окружающих его и живущих в нём, неоднозначны и многовекторны.

В настоящее время установлено, что микроорганизмы в биологических системах обладают сложной социальной структурой, способностью общаться и координировать своё поведение с помощью секреции молекулярных сигналов, «чувством кворума, Quorum sensing, QS» [47]. QS-система состоит из двух обязательных компонентов: низкомолекулярного регулятора (аутоиндуктора, АИ) и рецепторного регуляторного R- белка. АИ осуществляют коммуникацию бактерий — передачу информации между клетками с помощью сигнальных молекул. Такими молекулами у Gr⁺ бактерий являются олигопептиды,

у Gr⁻ — N — ацетилгомосеринлактоны, своеобразные «слова в языке» бактерий, мессенджеры, которые координируют поведение или действия между бактериями при определённой плотности их популяции, необходимой для преодоления иммунной системы хозяина. При достижении пороговой концентрации АИ проникают в клетки и связывают R-белок. Комплекс АИ+R-белок вызывает транскрипцию гена-мишени. Таким образом бактерии эффективно координируют экспрессию генов с использованием QS и колебаний плотности микробной популяции. Движущей силой в организации бактериального сообщества является самоорганизация и сотрудничество между клетками микробиоты и макробионта (хозяина).

Обсуждаются молекулярные механизмы QS и возможность их использования для таргетной антимикробной терапии [21], разрабатываются стратегии, направленные на подавление QS патогенных бактерий. В качестве естественных ингибиторов QS, выделяемых бактериями в борьбе за ресурсы, описываются малые внеклеточные молекулы (пептиды, жирные кислоты, кетоны, адреналин, норэпинефрин, и др.), которые блокируют действие аутоиндукторов, угнетают действие сигнальных молекул [29, 33]. В качестве ингибиторов QS (QSI) изучаются антагонистические пептиды среди натуральных соединений — полифенолы чая, мёда, чеснока, гвоздики, морских организмов и грибов, синтетические

препараты (5-фторурацил, азитромицин, полиэтиленгликоль, производные фуранонов, тиазолидиноны и пр.). Эти подходы обладают многообещающим потенциалом для лечения бактериальных инфекций в дополнение к классическим антибиотикам, антимикробным препаратам.

Организм человека содержит сотни видов микробов, в основном бактерий и архей. Соотношение микробных клеток к человеческим составляет 1,3:1, согласно другим исследованиям 10:1; число микробных генов превосходит геном человека в 500 раз [10]. До 98% бактерий микробиоты кишечника представлены 10 основными филотипами: Actinobacteria (0,4 — 1%), Bacteroidae (30%), Firmicutes (49%), прочие — до 20%. Каждый человек имеет характерные для него микробные сообщества, видовой состав микробов может меняться, демонстрирует взаимный синергизм с организмом хозяина, зависимость от его генетики, пола, возраста, иммунной системы, антропометрии, места обитания, особенностей питания, состояния здоровья в целом, лечения и пр.

Основными микробными биотопами являются желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), ротовая полость, кожа, дыхательные пути, мочеполовая система. Самой мощной микробиотой человека располагает ЖКТ, комплексная, открытая, интегрированная экосистема с наивысшим воздействием внешней среды. ЖКТ содержит не менее 10^{14} микроорганизмов, более 200 видов, масса микробиоты кишечника составляет приблизительно 2,5 кг. ЖКТ имеет собственную энтеральную нервную систему (ЭНС), состоящую из 50-100 миллионов нейронов, которая совместно с микробиотой может рассматриваться как суперкомпьютер, обрабатывающий колоссальное количество информации, обладающий эволюционным интеллектом, запрограммированным в ЖКТ и ЭНС. Микробиота кишечника выполняет важнейшие для организма хозяина функции: защищает от патогенов, участвует в иммунных и в метаболических реакциях, обеспечивает всасывание питательных веществ, печёночно-кишечный круговорот половых гормонов, солей, жёлчных кислот. Микроорганизмы вырабатывают глюкуронидазы, сульфатазы, участвуют в метаболизме липидов, эссенциальных кислот, снабжают хозяина ионами двухвалентного железа, кальцием, витаминами группы В, Д, К, никотиновой, фолиевой, пантотеновой кислотами, инактивируют токсические продукты. Бифидо- и лактобактерии формируют антибактериальный потенциал, секретируя кислоты, спирты, лизоцим, ингибируют метаболизм патогенов и выделение ими токсинов. Динамическое многовидовое сообщество бактерий, вирусов, грибов, археев, простейших, называемое микробиотой, оказывает интенсивное воздействие на гомеостаз хозяина, необходимый для поддержания его здоровья [50].

Совокупность генов микроорганизмов носит название «микробиом», совокупность клеток хозяина и микробиоты получило название «холобионт», совокупность их генов называется «хологеномом» [48]. Хологеномом рассматривается как единица естественного отбора при эволюции. Эти понятия определяют

развитие современной интегративной холистической медицины.

В процессе эволюции микробы выработали систему самозащиты, своеобразного адаптивного иммунитета, представленную ферментами CRISPR (clustered regulatory interspaced short palindromic repeats), коротких палиндромных повторов в генах, регулярно расположенных группами, которые обладают иммунологической памятью, распознают патоген, формируют быструю специфическую и эффективную защиту от бактериофагов, мобильных фрагментов ДНК, способных нарушать целостность бактерий и подавлять их функции. При попадании вируса в бактериальную клетку он обнаруживается бактерией с помощью специализированных Cas-белков, его ДНК или РНК разрезается «молекулярными ножницами» CRISPR [26].

CRISPR — Cas9 обеспечивает реакцию на изменения внешней среды за счёт модификации физиологических свойств оболочки бактерий. Бактерии выработали уникальную генетическую стратегию самообороны, способность захватывать фрагменты ДНК, сохранять их в своём геноме, превращать копии ДНК в копии РНК, использовать фрагменты РНК вместе со специфическими ферментами, разрушающими ДНК при повторной атаке на тот же микроорганизм, используя опыт предыдущего контакта. Эта бактериальная иммунная система широко используется для редактирования генома, способна выборочно удалять бактериальные штаммы и гены антибиотикорезистентности (АБР) из популяции бактерий и архей, повторно повышать чувствительность бактерий к антибиотикам, избирательно удалять АБР — кодирующие плазмиды [57].

CRISPR — Cas не только осуществляет защиту бактерий от мобильных генетических элементов, плазмид, транспозонов, бактериофагов («мобилома»), обеспечивает иммунную память о прежних контактах с ними, но и регулирует экспрессию генов, связанных с групповым поведением, чувством кворума, влияет на вирулентность, продукцию бактериальных липопротеинов, иммунный ответ хозяина, повышает устойчивость к стрессам, регулирует взаимодействие патогена и хозяина, влияет на эволюцию генома, образование биоплёнок. В настоящее время интенсивно ведутся исследования по редактированию генома высших организмов, в том числе, человека, основанные на иммунной системе бактерий CRISPR, разрабатываются новые подходы к этой проблеме (эпигенетическое редактирование, создание системы переключателей и пр.) [36].

Симбиотической микробиоте ЖКТ присущи две стратегии поведения: во взвешенном состоянии в виде планктона в полости кишки и в прикрепленном состоянии на поверхности эпителиоцитов и в слизи кишечных крипт (биоплёнки). Эти бактериальные сообщества фиксируются к поверхности любой экосистемы, которая обеспечивает им питание и воду [6, 35, 37].

Биоплёнка представляет собой внеклеточный полимер или матрикс, слизь, состоящую из полимер-

ных молекул: внеклеточных полисахаридов, гликопротеинов (80-85%), внеклеточных ДНК и бактерий (15-20%). При этом каждый микроб формирует свою микронишу в едином матриксе и обменивается информацией с клетками микробиоты и макробионта («хозяина») с помощью сигнальных молекул («чувство кворума»). Внеклеточная ДНК экскретируется в матрикс путём лизиса клеток, реже везикулярным транспортом, именно она участвует в горизонтальном переносе генов в биоплёнке, передаче сигналов между клетками и служит мишенью для экзонуклеаз. Внеклеточная ДНК и другие составляющие мобилома рассматриваются сейчас как новая мишень для таргетного терапевтического воздействия [44] и представляют интерес для понимания механизма горизонтального переноса генов, в частности, генов АБР.

При образовании биоплёнки клетка меняет своё поведение, что связано с регуляцией экспрессии генов. Социальное поведение бактерий отражает восприятие клетками изменения среды, которое наступает при достижении бактериальной культурой определённой плотности, и реакцию на эти изменения. Биоплёнка обеспечивает передачу сигнала, транскрипцию генов, причём передача генов осуществляется и бактериям других видов по горизонтали, взаимную защиту путём выделения защитных энзимов, блокирование от негативных внешних воздействий. При закреплении на субстрате бактерии выделяют сигнальные молекулы, привлекающие других микробов. Образование таких структур, которые могут быть полимикробными, в тысячи раз снижает влияние на них антибиотиков и антисептиков, а также факторов защитной системы хозяина и позволяет координировать различные виды активности микроорганизмов.

Именно с образованием биоплёнок связывается сейчас развитие резистентности к антибиотикам более 60% всех микробных инфекций [4,37,51]. Бактериальные биоплёнки, образующиеся при персистирующих инфекциях, вызывают резистентность к антибиотикам. Терапевтические воздействия на образование биоплёнок патогенами направлены на механизмы первоначальной адгезии к поверхностям, блокирование синтеза и разрушение матрикса, нарушение межклеточного обмена информацией. Образованию биоплёнок патогенами препятствуют N-ацетилцистеин, прямо воздействующий на полисахаридную матрицу, протеазы, ДНКазы, D-манноза, пробиотики, лактоферрин, а также некоторые антибиотики (кларитромицин). Уменьшению интенсивности образования биоплёнки способствуют низкие дозы антибиотиков [11].

В процессе совместной эволюции микроорганизмов и человека были выработаны врождённые механизмы защиты против микробных патогенов и продуктов повреждения тканей. В этом контексте интенсивно изучаются т.н. «Толл — подобные рецепторы», ТПР (Toll — like receptor, TLR), эволюционно-консервативное семейство молекул, клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагмен-

том, которые в комплексе с другими рецепторами и структурами обеспечивают распознавание консервативных молекулярных структур патогенов и эндогенных лигандов [1, 12, 23]. Отсутствие реакции на нормальную микробиоту связывается с развитием местной толерантности, супрессии ТПР при контакте с микрофлорой после рождения.

ТПР обеспечивают быструю ответную реакцию клетки, активируют клеточный иммунитет, играют ключевую роль во врождённом иммунитете и необходимы для выработки стратегий защиты организма против микробных патогенов, обеспечивают антигрибковый иммунитет.

ТПР активизируются при связывании с определёнными структурами бактерий, вирусов, грибов (лигандами), при этом стимулируется синтез провоспалительных цитокинов, либо интерферонов. Из микробных лигандов ТПР лучше всего изучены липополисахариды Gr-бактерий, бактериальные липопроотеины, тейхоевая кислота, грибковый зимозан.

ТПР на поверхности клеток активируются также эндогенными лигандами, которые продуцируются организмом хозяина: белками теплового шока, модифицированными липопроотеинами низкой плотности, пуриновыми метаболитами, кристаллами мочевой кислоты, сурфактантом белка А, разнообразными продуктами внеклеточного матрикса (гиалуронидаза, экстрадомен А фибронектина, гепаран-сульфат, фибриноген, олигосахариды). Биологическое значение активации ТПР эндогенными факторами состоит в своевременном выведении модифицированных эндогенных молекул и поддержании антигенного гомеостаза.

После связывания лиганда ТПР запускает сигнальный каскад с вовлечением адаптерных белков, активацию ядерных факторов, последующую продукцию цитокинов и прочих молекул, ассоциированных с воспалением.

У млекопитающих описано 15 ТПР, которые рассматриваются как мощные генные модуляторы, локализованы на мембране, в эндосомах, в цитоплазме нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, мастоцитов, макрофагов, дендритных клеток, эндотелии и эпителии кожи и слизистых, осуществляют защиту от патогенов. Врождённый иммунитет — первая линия обороны иммунной системы в эволюционном контексте и по времени ответа, который развивается в первые часы и дни после контакта с патогеном [42]. Рецепторы ТПР1, ТПР2, ТПР4, ТПР5, ТПР6, ТПР11 расположены на поверхности клеток и распознают поверхностные компоненты микроорганизмов, внутриклеточные ТПР3, ТПР7, ТПР8, ТПР9 — структуры нуклеиновых кислот

ТПР функционируют в качестве регуляторов, интегрирующих врождённую и адаптивную системы защиты организма от инфекционных патогенов, экспрессируются всеми клетками иммунной системы, а также многими клетками органов и тканей (нервная, дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочеполовая системы). Описаны проатерогенные эффекты ТПР4 и ТПР2, экспрессия которых

коррелирует с тяжестью стабильной стенокардии, постинфарктным ремоделированием левого желудочка [12]. Атеросклероз при этом рассматривается как хронический воспалительный процесс, в адвентиции аорты обнаруживаются бактериальные ДНК. Предлагаются новые подходы к лечению болезней сердечно-сосудистой системы антагонистами ТПР.

Изучается роль ТПР при пневмониях [13], ХОЗЛ [22], туберкулезе [3], аутоиммунных болезнях, злокачественных опухолях [34], болезнях почек [17], ТПР обнаружены на эпителиоцитах верхних дыхательных путей [5]. Высказывается мнение, что развитие инфекционных, аутоиммунных, иммунокомплексных болезней возможно только при наличии дефекта ТПР на уровне самих рецепторов, различий сигналов на уровне факторов, регулирующих функции ТПР. Причинами нарушений функционирования системы ТПР могут быть полиморфизм генов, кодирующих ТПР, мутации генов ТПР, факторов системы передачи сигналов ТПР [17]. Созданы высокоэффективные синтетические агонисты ТПР 7/8, квимоды, иницирующие синтез альфа-интерферона, ТНФ-альфа и других цитокинов, которые используются в клинической практике.

Отмечается необходимость осторожного подхода к медицинскому вмешательству в систему ТПР в связи со сложностью и недостаточной изученностью этой проблемы [12].

Признание роли ТПР в развитии атеросклероза сравнивается с ящиком Пандоры, который может содержать как успех, так и полемические контраргументы [25]. Подчеркивается, что одним из основных факторов, оказывающих влияние на изменение экспрессии ТПР, является инфекция, при этом уровень экспрессии прямо коррелирует с тяжестью процесса и может использоваться в качестве раннего маркера развития инфекционного процесса, в частности, внебольничной пневмонии.

ТПР, функционирующие на клетках всех органов макроионта, участвуют в «перекрёстном разговоре» этих клеток с бактериями, являются одним из важнейших звеньев взаимодействия микробиоты и организма хозяина. Показано, что лактобациллы микробиоты активизируют иммунную систему кишечника, взаимодействуя с ТПР хозяина. Нормальная микрофлора кишечника постоянно воздействует с ТПР и обеспечивает осуществление физиологических функций хозяина. ТПР защищают организм от инфекции и поддерживают тканевую гомеостаз: баланс функций кишечного эпителия, синтеза цитокинов. Этот баланс нарушается в условиях дисбиоза кишечной микрофлоры, особенно при преобладании эшерихий и другой Гр-флоры.

В настоящее время описаны тесные связи («оси») между микробиотой и центральной нервной системой, почками хозяина, участие микробиоты в регуляции артериального давления (АД) хозяина, совместное функционирование микробиоты и этих органов как единого целого, холибионта [31, 54]. Показана роль микробиоты в этиологии и патогенезе ожирения, колита, воспалительных болезней, мета-

болического синдрома, артериальной гипертензии (АГ), болезней печени, почек, колоректального рака.

Механизмы влияния микробиоты на АД связываются с тем, что она является центральным узлом взаимодействия с многочисленными органами макроионта, которые соединяются с микробиотой «осями» взаимодействия. Основная роль при этом отводится оси «кишечник — мозг — костный мозг». [49].

Кишечная микробиота тесно связана с головным мозгом посредством иммунной сигнализации, активации блуждающего нерва, проводящих путей спинного мозга, микробной продукции короткоцепочечных жирных кислот, (КЦЖК), нейроактивных метаболитов (серотонина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты, ацетилхолина, гистамина, норадреналина). Эти механизмы обеспечивают передачу информации, влияют на функции головного мозга [59], поэтому кишечную микробиоту называют «вторым мозгом» [16].

Одним из основных звеньев этой сложной цепи реакций являются КЦЖК, предельные одноосновные карбоновые кислоты, имеющие не более 6 атомов углерода и образующиеся в толстом кишечнике в результате микробного метаболизма [31,46]. Микробиота толстого кишечника ферментирует растительные компоненты пищевых волокон, при этом образуются КЦЖК (бутират, пропионат, ацетат), которые повышают тонус гладкой мускулатуры и способствуют развитию АГ. КЦЖК признаются в качестве маркеров симбиоза микробиоты, населяющей толстую кишку, и макроионта — хозяина, являются лигандами для рецепторов, сопряженных с парными G-протеинами 41, 43, и для ольфакторного рецептора (Olf1r) у человека в почках. Olf1r78 находится на разветвлениях почечной артерии и приносящей артериоле ЮГА, а также в гладкомышечных клетках периферических сосудов, его активация способствует высвобождению ренина, повышению АД [46]. Парные Gpr41 и Gpr43 локализируются в эндотелии малых резистивных сосудах, пропионатный лиганд индуцирует вазодилатацию этих сосудов. Olf1r78 обнаружен также в скелетной мускулатуре, в коже и в диафрагме. Кишечный дисбиоз рассматривается как важное звено патогенеза АГ и метаболического синдрома [8,39]. Таким образом формируется интерактивная ось «кишечник — сердечно-сосудистая система» [49].

Интенсивно изучается ось «кишечник — почки». Описано влияние микробиоты кишечника на осложнения после трансплантации почки [38], «перекрёстный разговор кишечная микробиота—почки» при остром повреждении почек и ХБП [15, 43, 55, 58]. Большое значение в поражениях почек придаётся ТПР, которые экспрессируются на почках, идентифицируют бактериальные, грибковые молекулы на мембранах клеток [17]. ТПР — опосредованная активация иммунитета способствует развитию иммунокомплексной болезни почек, обусловленную инфекцией (IgA-нефропатия, болезнь Берже). В качестве причины этой нефропатии могут выступать стрептококк, герпес-вирусы, ЦМВ, вирус Эпштейна —

Барра, энтеровирусы (Коксаки В4), вирусы гепатитов В и С, хламидии, аденовирусы. Полиморфизм генов, кодирующих ТПР, приводит к нарушениям распознавания инфекционных агентов, дисбалансу функционирования врождённого иммунитета, повышению чувствительности к инфекциям, развитию хронической иммуновоспалительной болезни почек. Экспрессия ТПР4 на эпителии канальцев приводит к нарушениям иммунного ответа. Экстраренальные ТПР4 способны индуцировать развитие повреждение почек больше, чем ренальные. ТПР2 влияют на развитие почечных инфекций, токсических или иммунных повреждений, ишемии почек. ТПР3 играют роль в патогенезе гепатит-ассоциированного ГН, ВИЧ — нефропатии, ТПР2, ТПР4 участвуют в развитии иммунокомплексного ГН, васкулита, ТПР4 — важный патогенетический компонент при развитии сепсис-индуцированного канальцевого некроза, почечных инфекций, интерстициального фиброза, ишемических, токсических, обструктивных поражений почек. ТПР9 принимает участие в патогенезе иммунокомплексного ГН, люпус-нефрита, лекарственной СКВ, HBV-ассоциированной нефропатии, ЦМВ-индуцированной дисфункции аллотрансплантата. Все ТПР принимают участие в развитии почечных инфекций.

В течение длительного времени органы дыхания здорового человека считались стерильными, поскольку обладают мощной системой защиты от патогенов в виде мерцательного эпителия, который обеспечивает механическое удаление посторонних частиц, микроорганизмов, и развитым фагоцитозом. Новые технологии идентификации бактерий показали, что микробиологическая стерильность практически недостижима. В верхних дыхательных путях, крупных и средних бронхах здоровых лиц обнаружена развитая экосистема, микробиота дыхательных путей, количественно в 100 000 раз меньшая, чем микробиота толстого кишечника и представленная преимущественно протеобактериями, фирмикутами и бактероидами [27]. Состав микробиоты дыхательных путей зависит от этнических и экологических факторов, является нестабильным в связи с двусторонним движением воздуха в дыхательных путях, наличием слизи и бактерий. Изменения микробиоты кишечника, дисбиоз, рассматриваются в качестве ключевого фактора, способствующего развитию аллергических и воспалительных болезней дыхательной системы.

Микробиота дыхательных путей здорового человека значительно отличается от микрофлоры у больных ХОЗЛ, астмой, эмфиземой, фиброзом лёгких, муковисцидозом: она обеднена и менее разнообразна. Так, при астме обнаружено большое количество протеобактерий из рода *Haemophilus*, *Neisseria*, *Moraxella*. Такой состав микробиоты дыхательных путей у новорожденных сопряжен с высоким риском развития бронхиальной астмы [30].

ТПР-обусловленный воспалительный ответ на стрептококковую пневмонию обнаруживает высокую зависимость от поверхностной экспрессии

бактериальных липопротеинов. Высказывается мнение, что эпителий глотки, носа является связующим звеном между врождённым и адаптивным иммунитетом [5]. При лечении антибиотиками пациентов с ХОЗЛ развивается условно-патогенная флора — сапрофиты с высокой резистентностью к антибиотикам (стафилококки, протей, дрожжи, энтерококки, синегнойная палочка, клебсиелла). Полиморфизм генов ТПР дыхательных путей может оцениваться как биомаркер предрасположенности к туберкулёзу [3]. Обнаружено, что уровень экспрессии ТПР при пневмониях прямо коррелирует с тяжестью инфекционного процесса, и является их ранним маркером. При воспалительных бронхолёгочных болезнях имеются дефекты в системах передачи сигнала и в структуре рецепторных молекул. Уровень экспрессии ТПР может использоваться для оценки эффективности антибактериальной терапии [13]. Перспективным направлением лечения воспалительных болезней органов дыхания считается использование синтетических агонистов ТПР7/8 (квимонов).

Повреждение микробиоты может возникать в результате воздействия множества факторов: курение, алкоголь, дефекты пережёвывания пищи, особенности опорожнения кишечника и мочевого пузыря, сидячий образ жизни, смена климата, пищи, приём антибиотиков широкого спектра действия, синдром мальабсорбции и мальабсорбции и др. Изменения микробиоты при этом получили название «дисбиоз», который рассматривается как нарушение всех составляющих экосистемы холобионта: резидентной флоры, среды её обитания (макробионта, хозяина), механизмов их взаимодействия и процессов самовосстановления [19]. Последствиями дисбиоза для хозяина могут быть повышение восприимчивости к инфекциям, аутоиммунные болезни, реакции гиперчувствительности, злокачественные опухоли. Частота дисбиоза возрастает с возрастом, при экстремальных воздействиях, сопутствующей патологии, операциях на органах брюшной полости, при сахарном диабете, ожирении, метаболическом синдроме, астме, атопии, сердечно-сосудистых заболеваниях. Под давлением внешних патогенов может погибать большая часть микробиоты, уцелевшие её представители выживают в аппендиксе, отдалённых экстраляминальных областях, в частности, в брыжеечных лимфоузлах, и в дальнейшем участвуют в процессах самовосстановления микробной флоры. Снижение бактериального разнообразия влияет на диапазон и объём образующихся в кишечнике КЦЖК, важнейший представитель которых, бутират, обладает противовоспалительными свойствами. Воспаление играет ключевую роль в ограничении возможностей самовосстановления микробиоты при дисбиозе. Нарушение функций микробиоты считается одной из причин развития антибиотикорезистентной флоры [41].

В настоящее время среди многочисленных причин, вызывающих повреждение микробиоты, является неконтролируемый приём антибиотиков. Антибиотики уменьшают количество кишечной палочки, ацидофильных бактерий, бифидобактерий

в фекалиях, при этом возникает феномен «биологического растормаживания» микробиоты, активация условно-патогенной флоры: выживают только те бактерии, которые имеют гены, защищающие их от лекарственного стресса. Именно они передают АБР патогенам путём горизонтального переноса. Совокупность всех детерминант резистентности в метагеноме получила название резистом [9, 45]. Относительно стабильная микробиота кишечника становится резервуаром накопления генов лекарственной устойчивости микробов и передачи АР патогенам. Кишечник — наиболее вероятный биотоп для обмена генетическим материалом между эндосимбионтами и патогенами, который приводит к формированию мультирезистентных и панрезистентных штаммов бактерий.

Проведен анализ генетических детерминант АБР кишечной микробиоты больных ХОЗЛ [20]. При секвенировании метагеномов бактерий в фекалиях больных и здоровых лиц обнаружено значительное разнообразие и преобладание набора генов АБР в кишечной флоре генов. Положительные корреляции выявлены между уровнем резистома по отдельным классам и частотой проведенных курсов терапии антибиотиками. Наиболее высокий уровень АБР у кишечной микрофлоры обнаружен к макролидам, бета-лактамам и фторхинолонам. Высказывается мнение, что трансформация бактериальной контаминации в инфекционном процессе, появление новых штаммов бактерий в бронхиальном дереве выступают в качестве факторов риска инфекционно-зависимых обострений при ХОЗЛ.

При развитии дисбиоза кишечника перспективными терапевтическими стратегиями считаются использование пребиотиков, пробиотиков, трансплантация фекальных масс, поиск новых соединений с таргетным механизмом действия (агонисты и антагонисты ТПР, подавление QS и разрушение биоплёнок патогенов). Результаты применения этих подходов противоречивы, поэтому необходимо проведение многоцентровых исследований, создание унифицированных протоколов.

В настоящее время продолжается быстрая адаптация бактерий к антибактериальным препаратам, появились штаммы, устойчивые ко всем или большинству существующих антибиотиков (супербактерии, *superbugs*), бактерий с генетическими мутациями, возникших в результате антибиотического стресса. Высказываются серьёзные опасения, что мир находится на грани потери антибиотиков и вступил в постантибиотическую эру [18, 24, 56].

В начале XXI века провозглашено начало новой эпохи в изучении резистентности микрофлоры к лечению антибиотиками [41]. Ведутся интенсивные динамические наблюдения за распространением генов АБР бактерий здоровых и больных лиц, составляются карты резистомов (*Resisto-MAP*), использу-

ются метагеномные подходы, изучаются микробные биоценозы, энтеротипы. Особое внимание при этом уделяется кишечной микробиоте [9]. Активно разрабатываются терапевтические стратегии противодействия АБР: усиление внимания к потенциалу резистентности при разработке новых АБ и улучшенных лекарственных форм, биотехнологические подходы к преодолению АБР, модификация микробиоты (ребиоз) [7], в частности, трансплантация фекальных масс здорового человека [14, 52]. Рекомендуются использование функциональных метагеномных технологий (NGS, секвенирование нового поколения) и передовых вычислительных биоинформативных технологий для мониторинга эволюции микроорганизмов до того, как определённая детерминанта проявится в геноме патогена, с использованием терапии следующих поколений микробов, направленной на детерминанты АБР. Прогресс и широкое распространение этих технологий обращает внимание исследователей к использованию фаготерапии как возможной альтернативы антибиотикам, преодолению кризиса антибиотикорезистентности [32,53].

Новые представления о микробиоте как о своеобразном органе, осуществляющем многочисленные функции в живом организме, изменяют концепцию человеческой личности. Три миллиарда лет микроорганизмы были единственными живыми организмами на Земле, создавали условия для эволюции, изобрели надёжные системы обратной связи, наиболее эффективный язык общения, что позволило появиться всем формам жизни на Земле, в том числе, носителям Разума и Цивилизации. Наука о микробиоте заставляет переосмыслить нашу позицию на планете, рассматривать человека как суперорганизм, состоящий из неразрывно связанных человеческого и микробных компонентов, чьё выживание напрямую зависит друг от друга [2]. Новейшие достижения наук о жизни, омикс — технологий, биоинформатики, открывают новые перспективы профилактики и лечения неинфекционных болезней человека — артериальной гипертензии, атеросклероза, сердечной недостаточности, аллергии, иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваний, гломерулонефритов, метаболического синдрома, ожирения, злокачественных опухолей с позиций холобионта.

В обозримом будущем в компьютере семейного врача появятся сведения не только о показателях гомеостаза, геноме, эпигеноме пациента, но и результаты исследования метагенома и функционирования его микробиоты, уникальной для каждого человека, как отпечатки пальцев. Эта информация будет служить обоснованием для включения ребиоза в интегральные профилактические и терапевтические стратегии сохранения и восстановления здоровья пациента, продления его активной жизни, ещё одним важным шагом на пути к персонализированной сетевой медицине.

Список использованной литературы

1. Бережная Н.М. Физиология TOLL — подобных рецепторов — регуляторов врождённого и приобретённого иммунитета / Н.М.Бережная, Р.И.Сепиашвили // Аллергология и иммунология. — 2015. — Т. 16, №1. — С. 165—168.
2. Блейзер М. Жизнь после антибиотиков. Чем нам грозит устойчивость бактерий и нарушение микрофлоры. Пер. с англ./ М. Блейзер. — ЛитРес, 2016. — 350 с.
3. Богодухова Е.С. Полиморфизм генов TOLL-подобных рецепторов как возможный фактор предрасположенности к развитию туберкулёза / Е.С. Богодухова, Е.В. Байке // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2018. — Том 96, №9. — С. 11—16.
4. Бойко В.В. Антибіотикорезистентність основних збудників інтраабдомінальної інфекції (огляд літератури і власні спостереження) / В.В. Бойко, Ю.В. Иванова, О.А. Головіна // Хірургія України. — №4. — 2016. — С. 108—116.
5. Быкова В.П. Эпителиальные структуры слизистых оболочек верхних дыхательных путей — связующее звено врождённого и адаптивного иммунитета. / В. П. Быкова, А.А.Бахтин // Российская ринология. — 2016. — 1. — С. 43—49.
6. Воробей Е.С. Бактериальные биоплёнки. Quorum Sensing — «чувство кворума» у бактерий в биоплёнках / Е.С. Воробей, О.С. Воронцова, А.И. Винников // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія. — 2012. — Вип. 20, т.1. — С. 13—22.
7. Дитерт Р. Человеческий суперорганизм: как микробиом изменил наши представления о здоровом образе жизни. Пер. с англ. / Р. Дитерт. Изд. Колибри, 2017. — 416 с.
8. Драпкина О.М. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома / О.М. Драпкина, О.Е.Широкобоких // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — 14(4). — С. 567—574.
9. Ильина Е.Н. Резистом микробиоты кишечника как источник формирования лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных болезней человека. / Е.Н.Ильина, Е.И.Олехнович А.В.Павленко // Патогенез. — 2017. — Т.15, №3. — С.20—32.
10. Йонг Э. Как микробы управляют нами. Тайные власти жизни на Земле. Пер. с англ./ Э. Йонг.// ООО «Изд. АСТ», 2016. 352 с.
11. Кабанова А.А. Способы воздействия на микробные биоплёнки: современное состояние вопроса / А.А. Кабанова, Н.О. Приходенько-Чудакова, Ф.В. Плотников // Вісник проблем біології і медицини. — 2015. — Вип.4, т.2(125). — С. 20—24.
12. Коваленко В.Н. Рецепторы врождённого иммунитета при атеросклерозе и ревматоидном артрите / В.Н. Коваленко, Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко и др. // «Журнал НАМН Украины» — 2015. — Т.21. — №2. — С. 170—180.
13. Коровкина Е.С. Роль toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний лёгких / Е.С.Коровкина, Е.С.Кажарова // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т.6, №2. — С. 109—116.
14. Ларін О.С.Модифікація кишкової мікробіоти і фекальна трансплантація як перспективні методи лікування ожиріння, інсулінорезистентності і цукрового діабету 2 типу / О.С.Ларін, С.М.Ткач, А.С.Тимошенко, Ю.Г. Кузенко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2016. — 2(54). — С. 20—26.
15. Лукичев Б.Г. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. / Б.Г. Лукичев, А.Ш.Румянцев, В.Акименко // Нефрология. — 2018. — Т.22, №4. — С. 57—73.
16. Мейер Э. «Второй мозг»: как микробы в кишечнике управляют нашим настроением, решениями, здоровьем. Пер. с англ. / Э. Мейер. Изд. АНФ. Москва, 2018. 348с.
17. Нефрология: руководство для врачей: в 2 т. / под ред. С.И.Рябова, И.А.Ракитянской. — Т.1. Заболевания почек. — СПб. : СпецЛит, 2013. — 767с.
18. Устинов А.В. Новый доклад ВОЗ по антибиотикорезистентности / А.В.Устинов // Укр. мед. часопис. — 2018. — №2.
19. Фадеенко Г.Д. Дисбиоз кишечника в практике врача-интерниста / Г.Д.Фадеенко, Л.В.Богун. // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — №1(69). — С. 89—96.
20. Федосеенко С.В. Анализ генетических детерминант антибиотикоустойчивости кишечной микробиоты больных хронической обструктивной болезнью лёгких / С.В. Федосеенко, Л.М. Огородова, И.А. Деев, В. Тахт, А.С. Попенко, М.А.Карнаушкина // Клини. микробиол. химиотер. — 2015. — Т.17, №2. — С. 157—166.
21. Хмель И.А. Quorum sensing регуляция экспрессии генов — перспективная мишень для создания лекарств против патогенности бактерий / И.А.Хмель, А.З. Метлицкая // Молекул. Биология. — 2006. — Т.40. — С. 195—210.
22. Berenson C.S., R.L. Kruzell, C.T. Wrona et al. Impaired innate COPD alveolar macrophage responses and Toll-like receptor 9- polymorphism. // PLoS ONE. — 2015. — 10 (9).
23. Brennan J.J., Th.D.Gilmore Evolutionary origins of Toll-like Receptor Signaling.// Mol Biol Evol. — 2018. — Vol. 35, Iss.7. — P. 1576—1587.
24. Brown E.D., Wright C.D. Antibacterial drug. Discovery in the resistant era.// Nature. — 2016. — 529 (7586). — P. 336—343.
25. Cole J.E., Kassiretidi C., Monaco C. Toll-like receptors in atherosclerosis: a Pandora's box of advances and controversies.// Trends Pharmacol. Sci. — 2013. — 34. — P. 529—636.
26. Cyranovski D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time // Nature. — 2016. — 339. — P. 479—489.
27. Dickson R.P., Erb — Downward J.R., Martinez F.J., Hulfnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract.// Ann Rev. Physiol. — 2016 — 78. — P. 481—504.
28. Durmar A.A. Karaca E., Demkow U. Evolution of Genetic Techniques : Past, Present and Beyond.// Biomed. Res. Int. — 2015. — P. 461 — 524.
29. Fetzner S. Quorum quenching enzymes.// J. Biootechnol. — 2015. — 201. — P. 2—14.
30. Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome.// Cell Host Microbe. — 2015. — 17. — P. 595—602.
31. Galla S., Chakraborty B.M., Vijay-Kumar J.B. Microbial-Host interaction and hypertension. // PHYSIOLOGY. — 2017. — 32. — P. 224-233.
32. Golkar Z., Bagazza O., Pace D.G. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. // J. Infect Dev Ctries. — 2014. — 8(2). — P. 1290-136.
33. Grandelement C., Tanniers M., Morena S.et al. Quorum quenching : role in nature and applied developments. // FEMS Microbiol. Rev. — 2016. — 40(1). — P. 86—116.
34. Gu J., Liu Y., Xie B. et al. Roles of toll-like receptors : from inflammation to lung cancer progression.// Biomed Rep. — 2018. — 8(2). — P. 126—132.

35. Gupta P., Sarcar S., Das B. et al. Biofilm pathogenesis and prevention — a journey to break the wall: a review. // *Arch. Microbiol.* — 2016. — 198(1). — P. 1—15.
36. Heussler G.E., O'Tool G.A. Friendly fire: biological functions and consequences of chromosomal targeting by CRISPR — Cas systems. // *J. Bacteriol.* -2016. — 198. — P.1481—1486.
37. Jamai M., Ahmad W., Andbeb S. et al. Bacterial biofilm and associated infections. // *J. Clin. Med. Assoc.* — 2018. — 81(1). — P. 7—11.
38. Lee J.R., Hamady L., Lozupone C. et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. // *Transplantation* . — 2014. — 98. — P. 697—705.
39. Li J., Zhao F., Wang Y. et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. // *Microbiome.* — 2017. — 5(1). — P. 14 — 25.
40. Liu Y.-C., Chanm K.- G, Chang C.-Y. Modulation of host biology by *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signal molecules : messengers or traitors. // *Front. Microbiol.* — 2015. — 6. — P. 1712—1726.
41. Martinez J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. // *Drug Discovery Today: Technologist.* — 2014. — 11. — P. 33—39.
42. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — № 343. — P. 338—344.
43. Noel S., Martiuna-Lingua M.N., Bandapalle S. et al. Intestinal microbiota — kidney cross-talk in acute kidney injury and chronic kidney disease. // *Nephron Clin. Pract.* — 2014. — 127. — P. 139 — 143.
44. Okshevsky M., Regina V.R., Meyer R.L. Extracellular DNA as a target for biofilm control. // *Curr. Opin. Biotechnol.* — 2015. — V.33. — P. 73—80.
45. Perry J.A., Westman E.L., Wright G.D. The antibiotic resistome: What's new. // *Curr Opin Microbiol.* — 2014. — 21. — P. 45—50.
46. Pluznick J. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2017. — 19(4). — P. 22—25.
47. Remy B., S.Mion, L. Pleuer, M. Eliasy, E. Chabriere, D. Daude. Interference in Bacterial Quorum Sensing: A Biopharmaceutical Perspective. // *Front. Pharmacol.* — 2018. — 9: 203.
48. Rosenberg E. The hologenome theory of evolution contains Lamarckian aspects within a Darwinian framework. // *Environ. Microbiol.* — 2009. — V.11, № 12. — P. 2952—2959.
49. Santisteban M.M., Kim S., Pepine C.J., Razada M.L.. Brain-gut-bone marrow axis: implications for hypertension and related therapeutics. // *Circ. Res.* — 2016. — 118. P. 1327—1336.
50. Shreiner A.B., Kao J.Y., Young W.B. The gut microbiome in health and in disease. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2015. — 31(1). — P. 69—75.
51. Singh S., Singh S.K., Chowdhury J., Singh R. Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents. // *The Open Microbiol Journal* — 2017. — V.11. — P. 53—62.
52. Smith M., Kelly C., Alm E. How to regulate faecal transplants. // *Nature.* — 2014. — 606. — P. 290 — 291.
53. Subirats J., Sanches-Melsio A., Borregos M. et al. Metagenomic analysis reveals that bacteriophages are reservoirs of antibiotic resistance genes. // *Internat. J. Antimicrobial Agents.* -2016. — 48(2). — P. 163-167.
54. Tang W.H., Kitai T. Hazen S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. // *Circ. Res.* — 2017. — 120(7). — P. 1183—1196.
55. Vasiri N.D., Wong J., Pahl M. et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. // *Kidney Int.* — 2013. — 83. — P. 308—315.
56. Ventola C.L. The antibiotic Resistance Crisis. // *Pharmacy and Therapie.* — 2015. — 40(4). — P. 277—283.
57. Vila J. Microbiota transplantation and/or CRISPR/Cas in the battle against antimicrobial resistance. // *Clin. Microbiol. Inf.* — 2018. — Vol.24, Iss.7. — P. 684—688.
58. Wing M.R., Patel S.S., A.Ramesani A., Raj D.S. Gut microbiome in chronic kidney disease. // *Exp. Physiol.* — 2016. — 101. — P. 477—479.
59. Yarandi S.S., Peterson D.A., Treisman G.J. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. // *J. Neurogastroenterol Motil.* — 2016. — 22(2). — P. 201—212.

Уроки мікробіоти

Проф. Ж.Д. Семидоцька, проф. Т.Д. Звягінцева, доц. І.О. Чернякова, доц. М.Ю. Неффа, О.Є. Чернякова

Харківський державний медичний університет

Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті викладаються сучасні уявлення про роль мікробного суспільства, (мікробіоти), яке колонізує організм людини, у функціонуванні всіх органів і систем господаря (макробіонта), зокрема, головного мозку, серцево-судинної, дихальної, сечовидільної систем, єдності мікробіоти і макробіонта (холобіонта). Обговорюються молекулярні механізми спілкування мікроорганізмів між собою і з макробіонтом, координації поведінки мікробіоти, можливості їхнього використання для таргетної антимікробної терапії. Наведено відомості про механізми захисту протимікробних патогенів, що виникли у процесі ко-еволюції мікроорганізмів і людини, системі толл-подібних рецепторів, проблемі використання їхніх агоністів у лікуванні інфекційних та пухлинних хвороб. Висвітлюються причини розвитку дисбіозу, антибіотикорезистентності, стратегії її подолання.

Ключові слова: мікробіота, холобіонт, «відчуття кворуму», толл-подібні рецептори, дисбіоз, антибіотикорезистентність, терапевтичні стратегії.

Lessons of microbiota

Prof. Z.D. Semidotskaya, prof. T.D. Zvjagintseva, PHD I.A. Chernyakova, PHD M.Yu. Neffa, A.E. Chernyakova

The article describes the current understanding of the role of the microbial community colonizing the human body (microbiota) in the functioning of all organs and systems of the host (macrobiont), in particular, brain, cardiovascular, respiratory, urinary systems, unity of the microbiota and macrobiont (holobiont). The molecular mechanisms of microbial communication with each other and with the macrobiont, coordination of microbiota behavior, and the possibilities of their use for targeted antimicrobial therapy are discussed. Information is given on the mechanisms of protection against microbial pathogens developed in the process of co-evolution of microorganisms and man, the system of toll-like receptors, the problem of using their agonists in the treatment of infectious and neoplastic diseases. The causes of microbiota damage, the development of dysbiosis, its consequences, among which special attention is paid to the emergence of antibiotic resistance, promising strategies to overcome it, are highlighted.

Key Words: microbiota, holobiont, “feeling of quorum”, toll-like receptors, dysbiosis, antibiotic resistance, therapeutic strategies.

Контактна інформація: Семідоцкая Жанна Дмитрівна — д.мед.н., професор,
Харківський національний медичний університет,
професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства
Харків, пр. Незалежності, 13, тел.: (050)524-23-25, e-mail: vade_mecum2001 yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 10.12.2017 р.