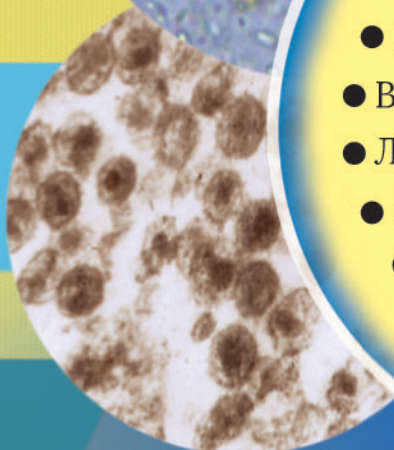
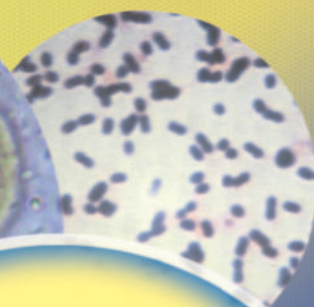
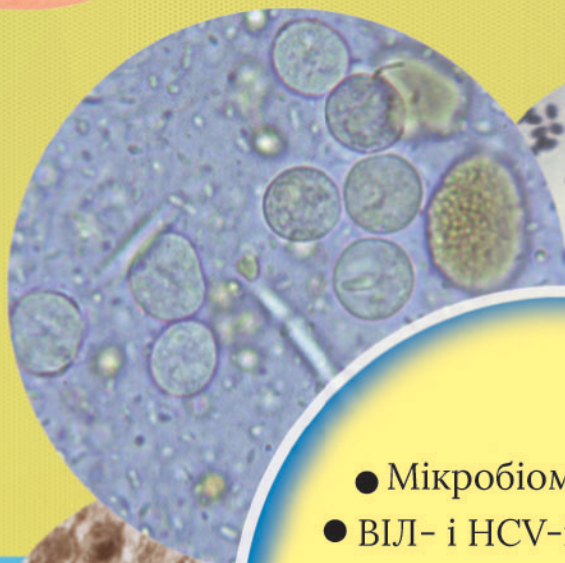




ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

3(93)2018

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



- Мікробіом людини
- ВІЛ- і HCV-інфекція
- ВІЛ- і HBV-інфекція
- Лайм-бореліоз
- Лептоспіроз
- Кір

ISSN 1681-2727



9 771681 272000

© Янковський Д.С., Широбоков В.П., Димент Г.С., 2018
УДК 612.614.616.9
DOI 10.11603/1681-2727.2018.3.9407

Д.С. Янковський, В.П. Широбоков, Г.С. Димент МІКРОБІОМ У ФІЗІОЛОГІЇ ЛЮДИНИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Науково-виробнича компанія «О.Д. Пролісок», м. Київ



Загальні відомості про мікробіом людини. В результаті тривалої коеволюції людини з мікробним співтовариством сконструйовано і вдосконалено додаткову анатомічну структуру тіла людини, яка отримала назву мікробіом. Цей унікальний мікробний орган має складну органну структуру, функціонуючу у взаємній згоді з усіма іншими органами та системами людини.

Локалізація мікробіому в тілі людини. Всі біотопи тіла людини (ротова порожнина, волосся, ніс, вуха, сечостатеві шляхи, шкіра, очі, шлунково-кишковий тракт, бронхо-легенева системи) містять свій власний унікальний специфічний складний мікробний комплекс, що складається зі спеціалізованих мікробів з різними функціями. При цьому всі локальні мікробіоми перебувають у постійній взаємодії між собою і з макроорганізмом, утворюючи єдину надорганізміву систему.

Функціональна активність мікробіому. Мікробіом бере активну участь в реалізації широкого спектра життєво важливих фізіологічних процесів, включаючи енергетичний гомеостаз і метаболізм, синтез вітамінів та інших важливих нутрієнтів, ендокринну

сигналізацію, регуляцію імунної функції, метаболізм ксенобіотиків, токсинів, канцерогенів та інших шкідливих сполук, запобігає колонізації патогенами. Більшість цих функцій взаємопов'язана та тісно переплетена з фізіологією людини.

Зміни мікробіому в онтогенезі. Процес формування мікробіому починається задовго до народження дитини і продовжується 2-3 роки після народження. У міру дорослішання та старіння організму спостерігаються помітні зміни мікробіому. Підтримка мікробіому на всіх етапах життя людини має величезне значення для поліпшення здоров'я населення всіх вікових категорій.

Місце мікробіомних порушень в етіології захворювань людини. Багатьма дослідженнями показано, що зміни в мікробіомі асоціюються з широким спектром шлунково-кишкових і системних захворювань, включаючи запальні хвороби кишечника, астму, ожиріння, метаболічний синдром, серцево-судинну патологію, автоімунні, нейроповедінкові, та з багатьма іншими хворобами.

Сучасні підходи до оздоровлення мікробіому. Сьогодні пропонуються різні методи терапевтичного впливу на мікробіом: зміна дієти, застосування пробіотиків, пребіотиків або їх комплексів (синбіотиків), продуктів функціонального харчування, ентеросорбентів, проведення фекальної трансплантації та ін. Авторами запропоновані універсальні підходи до профілактики мікробіомних порушень та їх усунення в осіб різних вікових категорій, ефективність яких переконливо доведена клінікою.

Ключові слова: мікробіом, симбіоз, дисбіоз, біотоп, пробіотик, метагеном, метаболіти, мікробіоміка.

Загальні відомості про мікробіом людини

У своєму розвитку людина, як і інші ссавці, пройшла тривалий етап коеволюції з мікробним співтовариством, що є основним середовищемутворюючим фактором біосфери. Одним з найбільш вагомих результатів тривалої взаємодії людини з мікробами стало створення унікальної симбіотичної гібридної системи (суперорганізму *Homo*

sapiens), яка складається з клітин людини та багатовидового консорціуму бактерій, архей, найпростіших, вірусів і грибів, що функціонують у динаміці та симбіонтній рівновазі [1, 2].

Така форма біологічного співжиття виявилася настільки корисною для обох сторін симбіозу, що спільними зусиллями людини та її мікроскопічних супутників у процесі їх тривалої спільної еволюції сконструйовано і вдосконалено додаткову анатомічну структуру тіла людини, яка отримала назву *мікробіом*.

Зазвичай термін «мікробіом», запропонований в 2001 р. американським генетиком Джошуа Ледербергом (J. Lederberg), використовується для позначення суми всіх мікробних співтовариств, що проживають в організмі людини [3]. На нашу думку, сьогодні, виходячи із сучасних досягнень мікробіоміки, це уявлення про мікробіом стало надто спрощеним. Враховуючи тісний взаємозв'язок симбіонтної мікробіоти з тілом людини, під поняттям «мікробіом» мається на увазі не тільки сукупність мікробних клітин, але також приєднані біоплівки, що утворюються мікроорганізмами разом зі своїм макросимбіонтом. Біоплівка складається з мікроколоній, укладених в матрикс, що має в собі муцин, мікробні полісахариди, метаболіти макроорганізму та мікрофлори, імунні клітини і білки, ферменти та ін. Крім біоплівки, до складу мікробіому входять колосальні кількості популяцій порожнинних мікробів, не прикріплених до епітелію, а також їх метаболітів. Цей унікальний мікробний орган має складну органну структуру, функціонуючу у взаємній згоді з усіма іншими органами та системами людини. Мікробіом займає в тілі людини величезну площу, відрізняється широким спектром ферментативних активностей і мультифункціональністю. За допомогою постійного «перехресного спілкування» з макроорганізмом він робить істотний внесок у підтримку гомеостазу тканин, імунної та метаболічної активності, розвиток нейроповедінкових реакцій та ін. [1, 4].

Мікробіомний геном (метагеном), який називають «другим геномом» людини, забезпечує макроорганізму додаткові метаболічні можливості, значно збагачує його ферментний і біосинтетичний потенціал, завдяки чому кишковий мікробіом є активним учасником фізіології людини.

Локалізація мікробіому в тілі людини

Фактично будь-яка поверхня людського тіла, відкрита для оточення, заселена мікроорганізмами, які відіграють важливу роль у підтримці імунітету, обміну речовин і травлення, функціонуванні ендокринної та нервової систем, а також у реалізації інших важливих функцій. Ротова порожнина, волосся, ніс, вуха, сечостатеві шляхи, шкіра, очі, шлунково-кишковий тракт, бронхолегенева система містять власний унікальний специ-

фічний складний мікробний комплекс, що складається зі спеціалізованих мікробів з різними функціями [1, 5]. При цьому всі локальні мікробіоми перебувають у постійній взаємодії між собою і з макроорганізмом, утворюючи єдину надорганізову систему.

Біотопи людини (ротова порожнина, стравохід, шлунок, тонка і товста кишка, піхва, носові ходи, шкіра, верхні й нижні дихальні шляхи та ін.) істотно відрізняються за локалізацією, газовим складом повітряного середовища, спектром ферментів та імунних факторів, продуктів метаболізму та інших біологічно активних речовин, кислотності середовища, набору екзогенних речовин. Необхідно також враховувати різноманітність клітинного складу і функцій цих поверхонь. Усі ці відмінності неминуче відображаються на якісних і кількісних характеристиках локальних біоценозів.

Взаємодія між організмом людини і кожним локальним мікробним співтовариством, пристосованим до життя в умовах конкретного біотопу, здійснюється за допомогою багатосторонньої сигналізації. Ці мікробні спільноти характеризуються власною специфікою складу і функцій не тільки в різних екосистемах тіла людини, але також в межах різних шарів слизової оболонки, наприклад, у різних ділянках шлунково-кишкового тракту [1, 6].

Функціональна активність мікробіому

Мікробіом фактично є частиною людської фізіології та активно бере участь у реалізації широкого спектра життєво важливих фізіологічних процесів, включаючи енергетичний гомеостаз і метаболізм, синтез вітамінів та інших важливих нутрієнтів, ендокринну сигналізацію, запобігання колонізації патогенами, регуляцію імунної функції, метаболізм ксенобіотиків, токсинів, канцерогенів та інших шкідливих сполук. Більшість цих функцій взаємопов'язані та тісно переплетені з фізіологією людини [1].

Мікробіом взаємодіє з організмом людини не тільки на рівні органів і систем. Ця взаємодія поширюється також на міжклітинні комунікації. Причому процес комунікації людської і мікробної клітин є надзвичайно складним, оскільки відбувається між клітинами, які сильно відрізняються. Зокрема, мікробіом кишечника регулює проліферацію ентероцитів шляхом впливу на реплікацію ДНК; бере участь в експресії генів, що стосується реалізації метаболічних та імунних функцій; регулює синтез слизу та антибактерійних чинників келихоподібними ентероцитами і клітинами Панета [7].

Найбільше досліджень присвячено вивченню мікробіому кишечника, як основного місця локалізації симбіонтної мікробіоти людини. У цьому біотопі сконцентровано понад 60 % мікробних популяцій, що відрізняються дивовижною таксономічною різноманітністю. З огляду

на високу відкритість травного каналу для впливів факторів зовнішнього середовища, постійне надходження в нього величезної кількості різноманітних сполук з їжею, закономірним є висока метаболічна, синтетична та захисна активність кишкової мікробіоти. Вважають, що метаболічні можливості кишкового мікробіому вищі, ніж печінки. Причому метаболізм симбіотичної мікробіоти спрямований не тільки на перероблення харчових сполук. Він відіграє велику роль у забезпеченні енергією і конструктивним матеріалом епітеліальної тканини. Якщо врахувати, що епітелій кишечника безперервно оновлюється (повна заміна кишкового епітелію відбувається кожні 2-4 доби), то можна собі уявити колосальну швидкість метаболічних процесів, що реалізуються симбіотичною мікрофлорою, яка бере активну участь у забезпеченні організму такою величезною кількістю пластичного матеріалу. Відторгнуті епітеліоцити разом з прикріпленими до них мікробними колоніями потрапляють у порожнину кишки (до 250 г/добу) і поповнюють популяції порожнинної мікрофлори. Як відомо, вміст товстої кишки на 30-55 % складається з мікробної біомаси. Метаболіти, які продукуються мікробіомом, проходячи через епітеліальну вистилку кишечника, надходять у кров і транспортуються по всьому організму, регулюючи важливі системні функції [1].

У виконанні мікробіомом захисної функції ключова роль належить синергічній діяльності популяцій фізіологічної мікрофлори та імунної системи, регульованої симбіотичними мікроорганізмами. Підтримка імунного гомеостазу слизової оболонки – це велике коло завдань, яке виконується спільними зусиллями макроорганізму та його мікробних симбіонтів і дозволяє ефективно розпізнавати присутність навіть невеликої кількості клітин патогенів серед величезного розмаїття нешкідливих мікробів. Більшу частину імунного нагляду і захисту забезпечує асоційована з кишечником лімфоїдна тканина (GALT). Лімфоїдні фолікули, що містять Т-клітини, В-клітини і дендритні клітини, готові залежно від специфіки мікробних сигналів до ініціації запальної або проти-запальної відповіді. Епітеліальні М-клітини захоплюють просвітні антигени і доставляють їх до дендритних клітин для ідентифікації [7, 8].

Тісний функціональний зв'язок імунної та мікробної систем людини формується з моменту заселення відкритих поверхонь його тіла першими мікроорганізмами в ранньому віці та залишається нерозривним протягом усього життя. У стінці кишечника зосереджено понад 70 % лімфоїдної тканини людини, в якій активно синтезується секреторний імуноглобулін А. В кишечнику дорослої людини міститься до $10^{10}/\text{м}^2$ лімфоцитів. Тому травний канал зазвичай розглядається як продовження імунної системи. У первинному дозріванні та подальшій

підтримці в активному стані локальної імунної системи природна мікрофлора відіграє ключову роль. Представники здорового мікробіому стимулюють і підтримують лімфоїдну тканину кишечника, фагоцитарну та цитостатичну активність макрофагів, впливають на імунокомпетентні Т- і В-клітини. Імуноглобуліни, які виробляються в біотопі, включаються у складний механізм контролю складу мікробіоти, блокуючи адгезію чужорідних мікробів до епітелію слизової оболонки, нейтралізують їх клітини шляхом аглютинації, бактеріостазу та інших бактерицидних механізмів з подальшою їх елімінацією з біотопу.

У підтримці цілісності кишкового бар'єру та формуванні толерантності до симбіотичної мікробіоти важливу роль відіграють також вроджені лімфоїдні клітини (ILC – *innate lymphoid cells*). Фізіологічні мікроби дуже важливі для розвитку GALT, на що вказують сильно недорозвинені лімфоїдні фолікули, пейєрові бляшки і брижові лімфовузли у стерильних тварин [7]. У той же час, колонізація стерильних мишей мікроорганізмами, зокрема сегментованими нитчастими бактеріями, приводить до розвитку імунної системи тварин і відносної нормалізації кількостей Th1, Th17 і Treg-клітин [1].

Розпізнавання патогенів мікробного походження є основним компонентом імунної відповіді. Слизова оболонка забезпечена трансмембранними або інтрацитоплазматичними патерн-розпізнавальними рецепторами (*pattern-recognition receptors* – PRR), до яких належать толл-подібні рецептори (TLR), формільовані пептидні рецептори (FPR) і NOD-подібні рецептори (NOD – нуклеотид-зв'язуючий олігомеризаційний домен). Основною функцією PRR є здатність специфічно розпізнавати і зв'язувати асоційовані з мікроорганізмами молекулярні структури (*microbe-associated molecular patterns* – MAMP) [1]. Ці системи широко експресуються епітеліальними клітинами, а також макрофагами і дендритними клітинами в кишечнику. Після того як мікроорганізм розпізнається та приймається в епітеліальний шар, він викликає імунну відповідь, адекватну цьому мікробу.

Різні мікроорганізми можуть зумовлювати як патогенні, так і захисні ефекти, залежно від специфічної сигналізації за допомогою PRR і MAMP з подальшою імунною відповіддю. Захисні ефекти опосередковуються зниженням експресії прозапальних цитокінів (IL-8, IL-12, IL-23 та ін.) і посиленням протизапальних цитокінів, перш за все IL-10, який продукується Т-регуляторними (Treg) клітинами [4]. У разі мутуалістичних симбіонтів дендритні клітини презентують антиген наївним Т-клітинам, які диференціюються після цього до Treg-клітин. Секреція протизапальних цитокінів забезпечує системну і локальну толерантність. Це відображає складну і суперечливу роль мукозальної імунної системи, яка

повинна захищати від видів, що вторгаються і одночасно толерантно ставитися до величезної кількості симбіонтних видів, які живуть в кишечнику [7]. У цьому збалансованому акті імунна система отримує підтримку від членів кишкової мікробіоти, з якою у неї довга історія спільної еволюції, що веде до організації складної мережі взаємозалежності один від одного [1].

Додатковий внесок в імуномодулювальну активність мікробіому робить здатність симбіонтних мікроорганізмів послаблювати міграцію фагоцитів, що просуває мікробні антигени до локальної лімфоїдної тканини і приводить до активації В- і Т-клітин. Крім того, симбіонтна мікрофлора стимулює диференціацію келихоподібних клітин і продукування муцинів, що зміцнюють захисний шар слизу [5]. У той же час патогенні бактерії ініціюють дендритні клітини до секреції прозапальних цитокінів, що викликають диференціацію Т-клітин до Th1- і Th17-клітин, які забезпечують прозапальну імунну відповідь [7]. При цьому рецептори TLR4 і TLR5, які в нормі присутні на базолатеральній стороні епітеліальних клітин, експресуються на апікальному боці в стані хронічного запалення, сприяючи сталому прозапальному стану [7]. Грам-негативні бактерії, які є носіями різних модифікацій ліпополісахариду (LPS), що можуть змінюватися і стимулювати TLR, викликають неідентичні імунні відповіді [1].

Підтримка мукозально-мікробного гомеостазу є однією з найбільш важливих функцій симбіонтної системи макроорганізм-мікробіом. У здорових осіб про- і проти-запальні сигнали збалансовані таким чином, що дружні мікроорганізми розпізнаються та підтримуються в складі мікробіому, тоді як патогени не допускаються до проникнення до біоплівкового шару та епітелію, що лежить під ним. Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), які продукують цукролітичні бактерії, посилюють щільні з'єднання епітелію і стимулюють продукування слизу, що є основним матриксним компонентом приєпітеліальної біоплівки. Симбіонтні мікроби розпізнаються дендритними клітинами та спеціалізованими епітеліальними М-клітинами, що ініціює дозрівання наївних Т-лімфоцитів до Трег-клітин, які секретують протизапальні та імуномодулювальні цитокіни. Вроджені лімфоцити стимулюють епітеліальні клітини, що лежать вище, до секреції дефенсинів, які забезпечують протимікробний ефект.

Імуностимулювальну функцію нормальної мікрофлори великою мірою пов'язують з пептидогліканами та тейхоевими кислотами клітинних стінок індигенних грам-позитивних бактерій, переважно типів *Firmicutes* і *Actinobacteria*. Встановлено, що живі клітини цієї бактерійної флори або її окремі клітинні фрагменти здатні стимулювати фагоцитарну і цитостатичну функцію макрофагів, посилювати активність природних клітин-кілерів, активувати синтез секреторних імуноглобулінів,

інтерферонів, різних цитокінів, посилюючи імунний бар'єр [9].

Певний внесок у сумарну імуностимулювальну активність товстокишкової мікробіоти робить і ліпополісахарид О-антигену грам-негативних бактерій (представників родів *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Escherichia* та ін.). Він здатний індукувати синтез інтерлейкінів, інтерферонів, фактора некрозу пухлини. Разом з тим, підвищені концентрації ліпополісахариду мають виражені імуносупресивні властивості, викликаючи порушення функцій лімфоїдних клітин імунної системи. Передбачається також участь ліпополісахариду в процесах адгезії та інвазії грам-негативних бактерій [10].

Важливим захисним компонентом мікробіому є бактерії, які синтезують екзогенні полісахариди. Спільно з муцинами, мікробіотою та імунними факторами ці полімерні сполуки формують потужний захисний бар'єр, який оберігає внутрішнє середовище організму від транслокації шкідливих біологічних і хімічних субстанцій. Лікувальна та захисна дія полісахаридів визначається їх здатністю підвищувати неспецифічну імунобіологічну реактивність організму, впливати на різні захисні реакції, що підтримують сталість його внутрішнього середовища [1, 5, 8].

Великий інтерес викликають дослідження, які показали існування специфічного «фагового імунітету», що працює в слизових оболонках людини. Зокрема, J.J. Barr et al. (2013) встановили, що окремі поверхневі білки фагових капсидів можуть приєднуватися до гліканів, які входять до складу основного компоненту муцинових комплексів слизу [11]. За зв'язування з гліканами муцину у фагів відповідають білки, що мають гіперваріабельні домени, які своєю структурою нагадують імуноглобуліни. Такі білки в капсидах фагів трапляються досить часто, на що вказують, зокрема, метагеномні дослідження генетичного матеріалу фагів людського кишечника [11]. Бактеріофаги беруть активну участь у контролі над підтримкою нормального бактерійного балансу в біоценозі, а також забезпечують механізми генетичних рекомбінацій за допомогою трансдукції.

В цілому, вірусний компонент мікробіому (віром) привертає все більше уваги дослідників. Встановлено, що частка вірусних геномів становить не менше 5 % від кишкового метагеному. В 1 г вмісту кишечника людини міститься близько 10 млрд вірусних частинок [1]. За даними американських вчених, віруси, які живуть у кишечнику людини, відіграють роль додаткового захисту від інфекцій, коли бактерії з цим завданням вже не справляються. До таких висновків дослідники прийшли за підсумками серії дворічних експериментів на мишах. Після видалення бактерійного компоненту і введення гризунам норовірусу спостерігалось відновлення ткани-

ни кишечника, пошкодженої запаленням, а також імунних функцій втраченої бактерійної спільноти [1].

Таким чином, нормофізіологічний баланс мікрофлори характеризується універсальними імунomodуючими властивостями, що включають як імуностимуляцію, так і імносупресію, як на локальному, так і на системному рівнях, внаслідок чого реалізується імунорегуляторна дія, спрямованість якої залежить від стану мікробної екосистеми.

Взаємний обмін сигналами між мікробами і слизовою оболонкою сприяє формуванню імунної толерантності до облигатної мікробіоти та активації імунної відповіді до чужорідних для даного біоценозу мікроорганізмів.

Мікробіота може також безпосередньо, не імунним шляхом, пригнічувати патогенну флору. За рахунок синтезу бактеріоцинів, ензимів, коротколанцюгових жирних кислот, аттрактантів і репелентів, лізоциму, перекису водню, інгібіторних пептидів, антибіотиків та інших протимікробних субстанцій, активної конкуренції за поживні субстрати та місця адгезії, руйнування токсинів, інактивації небажаних ферментів запобігається транслокація живих клітин патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів і їх токсичних метаболітів у лімфатичні вузли, кров і субепітеліальні органи та тканини [1, 6, 8].

Мікробіом людини характеризується дивовижною різноманітністю мікробних таксонів. Окремі дослідники складу мікробіому називають число видів мікробів, що трапляються в біотопах людини, в межах від 1 000 до 10 000 [1]. Сумарна концентрація мікробіомних клітин становить 10^{15} - 10^{16} . Таким чином, на кожну клітину людського тіла припадає 100-1000 мікробних клітин, а на кожен ген – не менше 100 генів мікробного походження [6]. Цей унікальний орган, що перетворює людину в «суперорганізм», перебуває під постійним впливом різних факторів. Мікробіом динамічно реагує на різні зміни, що відбуваються в організмі людини в процесі розвитку і життя, а також зазнає певних модифікацій у відповідь на дієту, екологію, застосування медичних препаратів, географічні, побутові та санітарно-гігієнічні умови проживання та ін.

Унікальність мікробіому полягає в суворій індивідуальності для кожної людини [12]. Незважаючи на те, що здорові біоценози людей характеризуються спектром певних загальних закономірностей, абсолютно ідентичних мікробіомних систем не існує. Кожен індивідуум характеризується своїм мікробним фенотипом. До складу мікробіому певний внесок робить спадковий фактор, заснований на передачі дитині від матері фізіологічних штамів, адаптованих під час внутрішньоутробного розвитку до імунної системи плода, що формується. Крім того, дитина у спадок отримує структуру і хімічний склад рецепторів, комплементарних адгезинам

материнських штамів. Склад мікрофлори характеризується сімейною індивідуальністю, залежить від традицій харчування, побутових умов, регіону проживання, екологічних впливів та ін. Передбачається, що в майбутньому індивідуальна специфічність мікробіому може дозволити проводити ідентифікацію особи за послідовностями ДНК індигенної мікрофлори подібно зняттю відбитків пальців.

Проведені в останні роки метагеномні дослідження відкрили багато сторін глибини мутуалістичних взаємозв'язків організму людини із симбіотною мікробіотою. Стало очевидним, що мікробіом є найважливішим життєзабезпечувальним органом людини, без якого підтримка гомеостазу організму не можлива.

Зміни мікробіому в онтогенезі

Процес формування мікробіому починається задовго до народження дитини і продовжується декілька років. У цьому процесі задіяні численні механізми, пов'язані зі здоров'ям матері, особливо станом її мікробної системи, умовами перебігу пологів, формою вигодовування дитини, а також впливом навколишнього середовища. У міру дорослішання та старіння організму спостерігаються помітні зміни складу мікробіому, які стають найзначнішими в похилому і старечому віці. Фізіологічні зміни, які відбуваються в тілі людини з віком, передусім виражаються в зниженні біологічних функцій і здатності пристосовуватися до стресових впливів. Всі ці вікові процеси перебігають на тлі серйозних змін у складі і функціональній активності мікробіому. Людина в пізньому віці характеризується більшою вразливістю до хвороб, багато з яких пов'язані зі зниженням ефективності мікробіомної системи в літньому віці. Тому підтримка фізіологічного стану мікробіому на всіх етапах життя людини, починаючи з внутрішньоутробного розвитку плода і до глибокої старості, має величезне значення для поліпшення здоров'я населення всіх вікових категорій.

Великий інтерес викликають нові дані, що стосуються онтогенетичних аспектів формування мікробіому людини. Раніше припускали, що до народження організм всіх ссавців, у тому числі й людини, є стерильним, і обсіменіння немовляти мікробами відбувається під час народження. Однак в останні роки з'явилися відомості в підтримку вертикального перенесення мікробів до народження і формування в організмі жінки під час вагітності специфічного плацентарного мікробіому, який відіграє важливу роль у розвитку плода [1, 13, 14]. Використовуючи метагеномний аналіз, вчені виявили в плаценті бактерії п'яти основних таксонів мікробіому дорослої людини. Це представники типів: *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* і *Fusobacteria* [15]. Виявлення у плаценти власної мікробної флори,

яка, безперечно, здійснює істотний вплив на ріст і розвиток плода, в тому числі на формування його мікробіому, свідчить про більш масштабний вплив мікробної системи жінки на здоров'я дитини, ніж передбачалося ще недавно.

У натальний і постнатальний періоди біотопи немовляти активно колонізуються мікробами родових шляхів матері та навколишнього середовища [13, 16]. Тому спосіб дітонародження відіграє важливу роль у формуванні мікробіому дитини. Так, встановлено, що немовлята, народжені вагінально, містять мікробні спільноти з домінуванням цукролітичних бактерій родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, які близькі до бактерій вагінального каналу матері [14]. І навпаки, мікробні спільноти дітей, народжених за допомогою кесаревого розтину, представлені шкірними мікробами з домінуванням умовно-патогенних бактерій роду *Staphylococcus* [14]. Таким чином, у формуванні мікробіому немовлят велику роль відіграють мікроби, що надходять у перші години і дні від матері і з навколишнього середовища. Важливо, щоб при первинній колонізації фізіологічні бактерії матері домінували, оскільки вони багаті генами, відповідальними за метаболізм нутрієнтів материнського молока, синтез вітамінів та інших біологічно активних сполук, корисних для організму, що розвивається [13, 16].

Предбачається наявність в кишечнику здорового новонародженого певного селективного середовища, що сприяє колонізації найбільш сприятливими мікроорганізмами та витісненню небажаних видів. У результаті складних взаємодій між імунними сигнальними шляхами мікробів і макроорганізму, розвивається імунна толерантність до симбіотного мікробіому [6, 8]. На думку P.S. La Rosa et al. (2014), мікробна колонізація біотопів новонародженого спочатку перебуває під впливом мікрофлори, отриманої від матері, але потім слідує процес розвитку і дозрівання, який керується складними взаємодіями між організмом дитини та мікробіотою [1].

Онтогенетично спрямована програма розвитку мікробіому приводить його склад і функціональні властивості до зрілої конфігурації [1, 13]. Цей процес супроводжується різкими зрушеннями, які відбуваються у зв'язку з введенням твердої їжі під час грудного годування та іншими факторами, що мають місце в ранньому дитинстві. Під впливом цих факторів мікробіом дитини набуває ознак (склад, структура, функціональна різноманітність) зрілого мікробіому. Зокрема він розвиває здатність отримувати енергію зі складних вуглеводів, метаболізувати ксенобіотики, брати участь у біосинтезі вітамінів, полісахаридів та інших біологічно активних нутрієнтів [13].

Рядом робіт встановлено, що мікроорганізми, які беруть участь у метаболізмі складних вуглеводів, можуть формуватися ще до введення твердої їжі, що готує ки-

шечник дитини до засвоєння рослинних продуктів. Цей факт свідчить, що мікробіом впливає на процес розвитку макроорганізму. На кінцевий стан цього процесу впливає режим харчування, географія, умови побуту та інші фактори.

Крім ролі мікробіому в адаптації до зміни складу їжі, він бере участь і у безлічі інших критично важливих процесів розвитку. Зокрема, як встановлено дослідженнями, мікробіом впливає на розвиток імунної системи, кишкового епітелію, мозку та інших систем організму [1, 17, 18]. Фізіологічні зміни складу та функцій кишкового мікробіому асоціюються з нормальним розвитком організму дитини. Однак негативні впливи на здоров'я в дитячому віці також мають сильний вплив на кишковий мікробіом. Наприклад, стан здоров'я матері та якість молока, застосування антибіотиків та інших медикаментів, передчасні пологи і недостатнє харчування асоціюються з аномальною картиною розвитку мікробіому [17, 19, 20]. Так, астма, atopію, дитяче ожиріння та розлади аутичного спектру пов'язують з пошкодженням мікробіому в зв'язку із застосуванням антибіотиків у дитячому віці [1, 17]. Таким чином, аномальний розвиток мікробіому забезпечує довгостроковий вплив на здоров'я людини, однак причинний вплив цих аномалій на патологічні стани ще належить з'ясувати.

Предбачається наявність своєрідного критичного вікна розвитку, протягом якого довгострокові напрямки розвитку мікробіому встановлюються в асоціації з віком, середовищем, змінами в харчуванні, прийомом медикаментів та іншими факторами.

На відміну від немовляти, мікробіом дорослої людини характеризується широким розмаїттям складу і функцій, а також довгостроковою стійкістю [1, 5, 8]. Однак існує цілий ряд факторів, здатних завдати шкоди мікробіому. До таких факторів належать шкідливі звички, нездорове харчування, екологічні проблеми, безконтрольна медикаментозна терапія та ін. Причому, відновлення мікробіому дорослих людей є значно складнішим завданням, ніж усунення мікробіомних зрушень у дітей раннього віку. Так, наприклад, після припинення лікування ципрофлоксацином, який має сильний вплив на мікробіом, він згодом тільки частково відновлюється, і довгостроковий стан з новим складом відрізняється від своєї преантибіотичної конфігурації [1].

Поки небагато ясності в тому, як на склад мікробіому впливає генетика макроорганізму. Деякі дослідження із секвенування 16S рДНК припускають, що кишковий мікробіом близькоспоріднених людей ближчий за складом, ніж у неспоріднених, і що специфічні елементи генів людини асоціюються з успадкуванням мікробіому [8]. Однак дослідження M.G. Dominguez-Bello et al. (2010), проведене за участю кількох сотень людей,

включаючи моно- та дизиготних близнюків, показало, що кишковий мікробіом родинних індивідів був не більше подібним, ніж у неспоріднених осіб в межах тієї ж географічної та культурної області [1]. Це та інші дослідження показують, що люди з різних географічних регіонів можуть відрізнятися між собою за складом мікробіому і його геномними особливостями. Дослідники припускають дієту і навколишнє середовище головними чинниками впливу на тривалі стабільні стани мікробних спільнот кишечника. Зокрема, показано, що дієта може істотно впливати на структурні та функціональні характеристики кишкового мікробіому [1, 5].

J. Tap et al. (2009), з огляду на формування при дорослішанні організму стабільної, зрілої конфігурації мікробіому, припустили існування в його складі серцевинної частини (кор-мікробіому), стабільність якої визначає мікробіомну норму. Однак результати досліджень інших авторів спростовують існування кор-мікробіому. За даними метагеномного аналізу, різні таксони філогенетично різноманітного співтовариства характеризуються значним перекриттям родин бактерійних генів. Ці відомості припускають, що стабільність і функціональна активність мікробіому визначається не специфічними видами мікроорганізмів, а мікробами з функціональними наборами мікробних генів, які перекриваються, незважаючи на варіації в таксономічній структурі складу. Тобто не існує якогось основного складу мікроорганізмів, які виконують певні функції, це можуть здійснювати різні за складом мікробні спільноти, що володіють подібними активностями. Вміст мікробів в організмі адаптується залежно від місцевості проживання людини, її дієти, застосування медикаментозних препаратів, професії та ряду інших чинників. Мікроорганізми одного виду можуть замінюватися іншими, використовуючи при цьому ідентичну метаболічну стратегію.

Значні зміни мікробіому відзначаються в літньому віці. В осіб старшої вікової категорії мікробіота стає більш мінливою і схильною до багатьох несприятливих впливів, що призводить до зміни її нормального складу та функцій. Велику роль у цьому процесі відіграють зміни способу життя, дієти і частіше використання лікарських препаратів. Стан «імуно-старіння» в похилому віці, яке може призводити до хронічного запалення низького рівня в організмі, також пов'язане з великими змінами в складі та різноманітності мікробіому. Вважають, що такі зміни, в свою чергу, впливають на пробіг здорового старіння і на розвиток таких розладів як хвороба Альцгеймера [7]. Цілісність бар'єру «кров-мозок», ключової компоненти пов'язаних з віком захворювань, принаймні частково залежить від складу мікробіому. Дослідники пов'язують тяжкість симптомів хвороби Паркінсона зі змінами рівнів *Prevotellaceae* і *Enterobacteriaceae* в ки-

шечнику. Тому підтримка мікробіому в старості має розглядатися як один з найважливіших підходів до поліпшення якості життя людей похилого і старечого віку. Дослідження показали, що лікування деякими засобами оздоровлення мікробіому може зменшити пов'язане з віком ослаблення організму [1].

Незважаючи на основну увагу, яку приділяють дослідники мікробіому кишечника, не менш важливими є мікробні спільноти інших локусів тіла людини. Всі вони виконують широкий спектр фізіологічних функцій як локального, так і системного характеру, активно взаємодіють між собою та з іншими органами і системами людини. Більш того, виявилось, що в організмі людини практично відсутні органи і тканини, позбавлені прямого або непрямого впливу мікроорганізмів. Відкриття мікробіому плаценти, легень і крові стало кульмінацією в розумінні ступеня участі мікробіоти в життєдіяльності організму людини протягом усього періоду онтогенезу.

Місце мікробіомних порушень в етіології захворювань людини

З огляду на важливість мікробіому для здоров'я людини, питання підтримки його у фізіологічному стані привертає все більше уваги вчених і практиків. Сучасна наука вже значною мірою готова вирішити багато питань збереження та відновлення здорового мікробіому. Не останнє місце у вирішенні цієї проблеми належить мікробіоміці – дослідженням, спрямованим на ідентифікацію конститuentів мікробіому, аналіз мікробного геному, виявлення взаємодій між мікробіомом і макроорганізмом і визначення їх впливу на патобіологію захворювань.

Розробка нових високопродуктивних технологій секвенування ДНК, спільно з досягненнями в біоінформатиці, революціонізувала методи мікробіоміки. В останні роки традиційні методи ампліфікації та секвенування певних мікробних ДНК-ділянок з подальшим статистичним аналізом ідентичності та розмаїття мікробів на підставі близькості послідовностей і їх порівняння з еталонними базами даних мікробних геномів, доповнені шотган-секвенуванням повного геному. Це дозволяє проводити таксономічний аналіз, дослідження набору мікробних генів та ідентифікацію не тільки бактерій, але й інших груп мікробів, які не представлені в 16S рДНК-послідовностях. Сьогодні ці методи значно потіснили класичні трудомісткі та недостатньо результативні підходи, засновані на культивуванні мікробних клітин, і дозволили проводити аналіз досить складних характеристик мікробіому.

Вивчення мікробіому дозволило значно змінити традиційні погляди на етіологію багатьох захворювань людини. Ґрунтуючись на зростаючій кількості даних, можна припустити, що за допомогою складних взаємодій з метаболічною та імунною системами людини мікро-

біом безпосередньо бере участь у патогенезі захворювань. Дійсно, будь-які патологічні процеси в організмі людини перебігають на тлі серйозних змін у складі і функціональній активності мікробіому. Людина з мікробіомними порушеннями (дисбіозом) характеризується більшою вразливістю до хвороб, причому не тільки інфекційного, але і соматичного характеру.

Багатьма дослідженнями показано, що зміни в мікробіомі асоціюються з широким спектром шлунково-кишкових і системних захворювань, включаючи запальні хвороби кишечника, астму, ожиріння, метаболічний синдром, серцево-судинну патологію, автоімунні, нейроповедінкові та багато інших хвороб.

Мікробіомні порушення (дисбіози) характеризуються зниженою різноманітністю симбіотичної мікробіоти та збільшенням популяцій потенційних патогенів. Розпізнавання антигенного середовища, що змінилося, дендритними та М-клітинами призводить до дозрівання наївних Т-клітин до Th1- і Th17-клітин, які секретують прозапальні цитокіни. Крім того, змінений мікробіомний метаболізм, який, наприклад, може виражатися зниженим продукуванням КЛЖК, сприяє деградації захисних факторів макроорганізму. Зокрема, слизовий шар, який стабілізує спільноти симбіотичних мікробів і запобігає колонізації патогенами, може руйнуватися і призводити до транслокації бактерій та їх метаболітів у внутрішнє середовище організму [1, 7, 10].

Метаболомічні дослідження не тільки переконливо показали зв'язок між мікробіомом і локальним кишковим запаленням, а також те, що мікробіом є дуже важливим учасником у системному метаболізмі макроорганізму. Так, дослідження на мишах свідчать про значні відмінності в плазматичних метаболомах стерильних і звичайних тварин. При цьому виявилось, що мікробіом пов'язаний приблизно з 10 % метаболічних шляхів макроорганізму, а численні плазматичні метаболіти походять винятково від мікробіому [1].

Крім вкладу в системні метаболічні стани, мікробні метаболіти також впливають на імунні відповіді слизової оболонки. Утворені під час мікробної ферментації складних вуглеводів КЛЖК (ацетат, пропіонат, лактат, бутират та ін.), є важливими джерелами енергії для колоноцитів. Крім того, ці мікробні метаболіти підтримують епітеліальний бар'єр, посилюючи щільні з'єднання, сприяють регуляції перистальтики кишечника, стимулюють продукування протизапальних сполук. КЛЖК також пов'язують рецептор G-білка на нейтрофілах, знижуючи тим самим їх міграцію і зменшуючи запалення [1].

Мікробіомні порушення, як правило, супроводжуються зниженою продукцією КЛЖК, збільшеним синтезом токсичних мікробних метаболітів, порушенням функції мукозального бар'єру та опосередкованим мікро-

бами порушенням регуляції імунітету, що сприяє формуванню і тривалому збереженню прозапального стабільного стану. Імуномодуляторні ефекти можуть мати мікробні метаболіти жовчних кислот [1, 6, 8]. Первинні жовчні кислоти метаболізуються кишковими бактеріями з продукуванням вторинних жовчних кислот. Вторинні жовчні кислоти зв'язуються та активують деякі рецептори макроорганізму сильніше, ніж первинні кислоти.

Різнороманітність таксономічного складу мікробіому є критично важливою детермінантою стану здоров'я людини. Показано, що втрата мікробіомної різноманітності асоціюється з різними захворюваннями [2, 21]. Дисбіоз характеризується широкими зрушеннями в структурах мікробіомних спільнот, зниженою видовою різноманітністю та змінами у відносній пропорції окремих мікроорганізмів, внаслідок чого деякі мікроби, що в нормі представляють невелику пропорцію мікробіому, збільшують свої популяції і набувають патогенних властивостей [22, 23]. Під час дисбіозу спостерігається зниження відносної пропорції облигатних анаеробів і збільшення чисельності факультативних анаеробів. Причому дисбіоз може розвиватися і при відсутності патогенних мікробів, зникнення важливих мутуалістів може бути не менш згубним, ніж надмірний ріст патогенних мікробів.

Безліч даних вказує на нерозривний зв'язок дисбіозу і запалення слизової оболонки. Дослідження патогенезу запальних захворювань кишечника (ЗЗК) на мишах і щурячих моделях передбачає, що дисбіоз сприяє ініціації і прогресуванню мукозального запалення [7]. У людини багато генів, асоційованих із ЗЗК, беруть участь в регуляції взаємодій між макроорганізмом і мікробами [22]. Так, наприклад, зміни в генах NOD2 і ATG16L1, пов'язаних з внутрішньоклітинним процесингом бактерійних компонент, асоціюють з хворобою Крона у людини [22]. Дослідження на тваринних моделях показали, що перенесення мікробіому від тварин із ЗЗК здоровим тваринам збільшувало їх сприйнятливості до запальних процесів у кишечнику. Показано, що ЗЗК у людини завжди супроводжується глибоким дисбіозом [1].

Дисбіоз асоціюється з рядом інших хвороб і станів, і, крім того, значно посилюється медикаментозним лікуванням, зокрема, тривалим прийомом антибіотиків, курсами хіміо- або гормональної терапії та ін. [1, 8, 16, 23].

Є переконливі докази етіологічного зв'язку між мікробіомними порушеннями та розвитком метаболічного синдрому, зокрема ожирінням. Неухильне зростання числа осіб, які страждають на ожиріння, є великою проблемою медицини. Тому зростає потреба в діагностичних і терапевтичних засобах для лікування ожиріння та запобігання йому. У дослідженнях R.E. Ley (2010) були

виявлені досить цікаві асоціації між ожирінням і складом мікробіому кишечника. На думку автора, механізми для цих асоціацій включають енергетичні запаси їжі, що споживається, викликані мікробами зміни глюкозного та ліпідного метаболізму макроорганізму, мікробну сигналізацію за допомогою його ендокринної системи і хронічне запалення низького рівня, що викликає резистентність до інсуліну [1].

Деякі дослідники вважають, що певну роль у забезпеченні підвищеного запасу енергії в товстій кишці та розвитку ожиріння відіграє збільшення у складі мікробіому огрядних осіб бактерій, які ферментують полісахариди з утворенням великих кількостей КЛЖК. Так, у ряді робіт виявлено чисельне збільшення бактерій типу *Firmicutes* порівняно з представниками типу *Bacteroidetes* і більше запасання енергії з їжі в осіб з підвищеною масою тіла порівняно з худими індивідуумами [1, 24]. Передбачається, що виявлені у великій кількості у пацієнтів з ожирінням представники типу *Firmicutes* експресують гени, що кодують ферменти, які розщеплюють неперетравлювані полісахариди. При цьому збільшується концентрація КЛЖК, що забезпечують колоноцитам доступне джерело енергії. В результаті цього підвищується енергетична цінність їжі, що в підсумку реалізується набором ваги [24].

Дійсно, метагеномні дослідження показали, що кишковий мікробіом в огрядних людей збагачений генами, які відповідальні за засвоєння енергії їжі завдяки продукуванню КЛЖК [1]. КЛЖК є не тільки безпосереднім джерелом енергії, але також відіграють роль ефективних сигнальних молекул, що діють через рецептори (GPR41) в ентероендокринних клітинах. В результаті цього впливу зменшується транзитний час кишечника та прискорюється відновлення КЛЖК, що сприяє ожирінню.

F. Backhed et al. (2004) інокулювали стерильних мишей вмістом сліпої кишки, узятим у звичайних мишей, і, виходячи з результатів цього дослідження, припустили наявність прямого причинного зв'язку між кишковим мікробіомом і посиленням огрядності. Цікаво, що набір ваги у цих мишей відбувався навіть при обмеженні калорійності їжі, через посилення поглинання кишкових моносахаридів і підвищений ліпогенез в печінці. Більш того, у таких мишей мікробіом пригнічував експресію гена (Fiaf), який кодує інгібітор ліпопротеїн-ліпази в крові (Angptl4), що викликало посилення відкладень тригліцеридів у жировій тканині.

Те, що мікробіом огрядних індивідуумів переробляє і запасє енергію більш ефективно, ніж мікробіом худі особи, встановлено багатьма дослідженнями. Однак механізм цієї енергетичної специфіки до теперішнього часу точно не встановлено. Зовсім недавно вчені з уні-

верситету Чикаго (США) показали, що в розвитку ожиріння беруть участь не всі продуценти КЛЖК, а ті з них, які є в тонкій кишці і мають здатність активно розщеплювати жири і покращувати їх всмоктування. Зокрема, такими властивостями володіють мікроби з родини *Clostridiaceae* [25].

Сьогодні ожиріння розглядається як хронічне запальне захворювання, індуковане змінами складу та метаболічної активності мікробіому [1, 9]. Зокрема, багаті тваринними жирами висококалорійні дієти, які поширені в багатьох країнах Західної Європи і США, викликають зміну балансу кишкової мікробіоти в напрямку збільшення популяцій грам-негативних бактерій, що призводить до підвищення рівня бактерійного ліпополісахариду (LPS) в плазмі крові. Цей компонент клітинної стінки грам-негативних бактерій відомий своєю винятково потужною здатністю індукувати розвиток запалення за допомогою толл-подібних рецепторів TLR2 і TLR4 [1].

Рівні LPS також позитивно корелюють із загальним споживанням енергії, і ці рівні вищі у пацієнтів з діабетом 2-го типу. Показано, що дієти з високим вмістом жиру викликають зниження відносної частки таких важливих мутуалістів, як бактерій роду *Bifidobacterium*, що призводило до збільшення кишкової проникності та підвищення рівнів LPS в плазмі крові. І навпаки, пробіотичне лікування бактеріями роду *Bifidobacterium* приводило до зниження рівнів LPS в сироватці, покращувало толерантність до глюкози та зменшувало запалення.

Порівняно з мікрофлорою людей з нормальною масою тіла, мікрофлора людей з ожирінням менш різноманітна, і співвідношення бактерій різних таксономічних груп в ній інше. Власники такої мікрофлори швидше набирають вагу, ніж люди з нормальним складом мікробіому, навіть при абсолютно однакових раціонах [1, 27].

M. Million et al. (2013) до основних факторів, що впливають на склад мікробіому кишечника і розвиток ожиріння, віднесли тип вигодовування (грудне або штучне) в дитячому віці та подальшу дієту, яка визначає склад мікробіому і його метаболічні функції. Також було відзначено, що немовлята, мікробіом кишечника яких характеризується високим рівнем клостридій і стафілококів і низькою концентрацією біфідобактерій, мають високий темп вагових збільшень [1].

Таким чином, оптимальне формування мікробіому на ранніх етапах росту малюка, має велике значення в профілактиці ожиріння в подальшому.

За деякими даними, за рахунок діяльності кишкової мікробіоти приблизно на 10 % може збільшитися кількість енергії, засвоюваної організмом людини. Причому в осіб з ожирінням травна діяльність мікробіому вища, ніж без ожиріння [36].

Такі системні захворювання людини, як ревматоїдний артрит, атопія, астма, розлади аутичного спектру, також пов'язують з кишковим дисбіозом [1, 7, 17, 24]. Відомо, що мікробіом здійснює глибокий вплив на різні аспекти нервової системи, включаючи її дозрівання, стрес і настрій [24, 26]. Вважають, що блукаючий нерв бере участь у розладах, асоційованих з віссю «мікробіом – кишечник – мозок». Вважають, що за цим каналом сигналізуючі молекули з кишкового мікробіому можуть передаватися в нейроендокринну систему. Дійсно, багато симбіотичних бактерій продукують нейротрансмітери, наприклад, серотонін, допамін, ацетилхолін, а також їх попередники та інші регуляторні молекули. Зокрема КЛЖК, крім їх метаболічного та імуномодуляторного ефекту, можуть бути посередниками в мікрогліальному гомеостазі [1]. Незважаючи на нечисленність даних і неясність щодо конкретного механізму впливу мікробіому на патогенез розладів, є чіткий зв'язок між мікробіомом і здоров'ям всього організму.

Таким чином, сьогодні є достатньо підстав стверджувати, що порушення мікробіому поряд з іншими етіологічними факторами відіграє найважливішу роль у розвитку практично будь-яких патологічних змін в організмі дітей і дорослих. Глибше дослідження механізмів мутуалістичних зв'язків організму людини з власним мікробним світом і причини їх порушень може визначити нові стратегії для відновлення та підтримки здоров'я людини.

Довгострокова стабільність і сприйнятливість до змін при патологічних і аберантних метаболічних станах робить мікробіом дуже важливою діагностичною і терапевтичною мішенню. Однак оскільки сучасні методи мікробіоміки ще недостатньо доступні для широкого застосування, діагностика мікробіомних порушень, які можуть індукувати захворювання, сьогодні практично нездійсненна в клінічних умовах. Очевидно, майбутнє в діагностиці мікробіомних порушень належить метаболомним і метагеномним дослідженням, які дозволять виділяти групи генів і метаболітів, які свідчать про нормальні функції мікробіому. Виконувати ж здорові функції можуть найрізноманітніші за таксономією спільноти мікробів, що володіють відповідними генами.

Сучасні підходи до оздоровлення мікробіому

Сьогодні пропонуються різні методи терапевтичного впливу на мікробіом: зміна дієти, застосування пробіотиків, пребіотиків або їх комплексів (синбіотиків), продуктів функціонального харчування, ентеросорбен-

тів, проведення фекальної трансплантації та ін. В ряді досліджень повідомляється про поліпшення клінічних станів після лікування хворих різними методами [1, 5, 6, 8, 12, 13, 16, 23, 24, 26, 28-30].

Зазвичай ефективність використовуваних підходів інтерпретується реєстрацією зрушень складу мікробіому, асоційованого з хворобою, в бік спільнот, які визначаються у здорових людей. Однак подібна інтерпретація результатів лікування вельми сумнівна щодо оцінки його ефективності, оскільки дуже важко зі зміни складу обмеженого числа бактерійних груп мікробіому судити про відновлення його здорової форми. Індивідуальність мікробіому кожної людини і його таксономічне різноманіття не дозволяють робити об'єктивні висновки про оздоровлення мікробіому збільшенням в його складі бактерій, відомих своїми корисними властивостями.

Працюючи понад два десятиліття в галузі вивчення мікробіому людини і розробки засобів для його оздоровлення, ми прийшли до глибокого переконання, що основну увагу слід акцентувати не на спробах зміни складу мікробіому, а на створенні в біотопі умов, що сприяють відновленню природної мікробіоти, склад якої є суворо індивідуальним для кожної людини. З цією метою нами запропоновані універсальні підходи до профілактики мікробіомних порушень і їх усунення в осіб різних вікових категорій, ефективність яких переконливо доведена клінікою. Розроблена серія мультипробіотиків серії «*Symbiote*®» і ентеросорбентів серії «*Symbiogel*®» в даний час широко використовується в різних галузях медицини [1, 5, 6, 8, 13, 16, 23, 26, 29].

Таким чином, згідно із сучасними уявленнями, мікробіом є важливою частиною фізіології людини і робить вагомий внесок у підтримання його здоров'я. Він бере участь у життєво важливих фізіологічних процесах і направляє розвиток макроорганізму. Оскільки аномалії в структурі мікробіому асоціюють з широким спектром захворювань, його вивчення є дуже важливою діагностичною і терапевтичною метою. Останні досягнення в ДНК-секвенуванні та обчислювальної технології революціонізували галузь мікробіоміки, проте на багато фундаментальних питань ще належить відповісти. Мабуть, майбутні напрямки досліджень доцільно орієнтувати на з'ясування більш точних механізмів, відповідальних за взаємодії між мікробіомом і людським організмом, і підвищення ефективності діагностичних і терапевтичних підходів до оцінки та лікування станів, асоційованих з мікробіомними порушеннями.

Література

1. Янковский Д.С. Микробиом / Д.С. Янковский, В.П. Широбоков, Г.С. Дымент. – К.: ФЛП Верес О.И., 2018. – 640 с.
2. Shreiner A.B. The gut microbiome in health and in disease / A. B. Shreiner, J. Y. Kao, V. B. Young // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2015. – N 31. – P. 69–75.
3. Lederberg J. 'Ome sweet 'omics – A genealogical treasury of words / L. Lederberg, A. T. McCray // *Scientist.* – 2001. – N 15(7). – P. 8.
4. Underwood M. A. Intestinal dysbiosis: Novel mechanisms by which gut microbes trigger and prevent disease / M. A. Underwood // *Prev. Med.* – 2014. – N 65. – P. 133–137.
5. Широбоков В.П. Микробы в биогеохимических процессах, эволюции биосферы и существовании человечества / В.П. Широбоков, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент. – К.: ФОП Верес О.И., 2014. – 464 с.
6. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент. – «Червона Рута-Турс», Киев. – 2008. – 552 с.
7. The gastrointestinal microbiome: A review / P. C. Barko, M. A. McMichael, K. S. Swanson, D. A. Williams // *J. Vet. Intern. Med.* – 2018. – N 32(1). – P. 9–25.
8. Янковский Д.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека / Д.С. Янковский, В.П. Широбоков, Г.С. Дымент. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. – 169 с.
9. Obesity-Driven Gut microbiota inflammatory pathways to metabolic syndrome / L. H. A. Cavalcante-Silva, J. G. F. M. Galvão, J. S. de F. da Silva [et al.] // *Frontiers in Physiology.* – 2015. – N 6. – P. 341: doi:10.3389/fphys.2015.00341.
10. Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease / I. Ahmed., B. C. Roy, S. A. Khan [et al.] // *Microorganisms.* – 2016. – N 4. – P. 20.
11. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity / J. J. Barr, R. Auro, M. Furlan [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2013. – N 110(26). – P. 234–236.
12. Новое поколение энтеросорбентов и комплексных пробиотиков для оздоровления микробной экологии человека / Д.С. Янковский, В.П. Широбоков, Р.А. Моисеенко, С.П. Кривопустов, Г.С. Дымент // *Современная педиатрия.* – № 6(54). – 2013 – С. 1-9.
13. Микробная экология новорожденных: особенности формирования микробиома и профилактика его нарушений / Д.С. Янковский, Ю.Г. Антипкин, Г.С. Дымент, Т.К. Знаменская, Е.Е. Шунько, Ю.В. Давыдова // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* – 2015. – Т. 5. – № 2. – С. 93-105.
14. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer / M. G. Dominguez-Bello, K. M. De Jesus-Laboy, N. Shen [et al.] // *Nat. Med.* – 2016. – N 22. – P. 250–253.
15. Whiteman H. Placenta 'not a sterile environment', study suggests / H. Whiteman // *Medical News Today.* – 2014. // <http://www.bodyecology.com/.../what-pregnant-women-ne>.
16. Микробиом и здоровье женщины / Д.С. Янковский, В.П. Широбоков, Ю.Г. Антипкин, Т.Ф. Татарчук, Г.С. Дымент // *Репродуктивная эндокринология.* – 2015. – № 4(24). – С. 40-55.
17. The intestinal microbiome in early life: Health and disease / M. C. Arrieta, L. T. Stiemsma, N. Amenyogbe [et al.] // *Front. Immunol.* – 2014. – N 5. – P. 427.
18. The infant microbiome: Implications for infant health and neurocognitive development / I. Yang, E. J. Corwin, P. A. Brennan [et al.] // *Nurs. Res.* – 2016. – N 65. – P. 76–88.
19. Alterations in human milk leptin and insulin are associated with early changes in the infant intestinal microbiome / D. J. Lemas, B. E. Young, P. R. Baker [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2016. – N 103. – P. 1291–1300.
20. The infant microbiome development: Mom matters / N T. Mueller, E. Bakacs, J. Combellick [et al.] // *Trends Mol. Med.* – 2015. – N 21. – P. 109–117.
21. Ianiro G. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: Between good and evil / G. Ianiro, H. Tilg, A. Gasbarrini // *Gut.* – 2016. – N 65. – P. 1906–1915.
22. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update / A. Gallo, G. Passaro, A. Gasbarrini [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – N 22. – P. 7186–7202.
23. Микробиом человека и современные методы его оздоровления / Д.С. Янковский, В.П. Широбоков, А.П. Волосовец, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымент // *Журнал национальной академии медицинских наук Украины.* – 2013. – № 4. – С. 411-420.
24. Zhou L. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness / L. Zhou, J. A. Foster // *Neuropsychiatr. Dis Treat.* – 2015. – N 11. – P. 715–723.
25. Small intestine microbiota regulate host digestive and absorptive adaptive responses to dietary lipids / K. Martinez-Guryn, N. Hubert, K. Frazier [et al.] // *Cell Host & Microbe.* – 2018. – N 23(4). – P. 458. DOI: 10.1016/j.chom.2018.03.011.
26. Микроеккологічні аспекти захворювань центральної нервової системи у дітей / Д.С. Янковський, В.П. Широбоков, Г.С. Дымент, Р.А. Моисеенко, В.Ю. Мартынюк, Е.Е. Шунько, В.В. Бережной // *Соціальна педіатрія та реабілітологія.* – 2014. – № 1(7) – 2014. – С. 70-76.
27. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins / J. K. Goodrich, E. R. Davenport, M. Beaumont [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2016. – N 19. – P. 731–743.
28. Choi H. H. Fecal microbiota transplantation: Current applications, effectiveness, and future perspectives / H. H. Choi, Y. S. Cho // *Clin. Endosc.* – 2016. – N 49. – P. 257–265.
29. Широбоков В.П. Новые стратегии в области создания и клинического использования пробиотиков / В.П. Широбоков, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // *Вісник фармакології та фармацевції.* – 2010. – № 2. – С. 18-30.
30. Широбоков В.П. Создание оздоровительных средств нового поколения на основе смектита / В.П. Широбоков, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // *Врачебное дело.* – 2015. – № 1/2. – С. 3-9.

References

1. Yankovskiy, D.S., Shyrobokov, V.P., & Dymant, G.S. (2018). *Microbiom* [Microbiome]. Kyiv: FOP «Veres O.I.» [in Russian].
2. Shreiner, A.B., Kao, J.Y., Young, V.B. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 31, 69-75.
3. Lederberg, J., & McCray, A.T. (2001). 'Ome sweet 'omics – A genealogical treasury of words. *Scientist*, 15 (7), 8.
4. Underwood, M.A. (2014). Intestinal dysbiosis: Novel mechanisms by which gut microbes trigger and prevent disease. *Prev. Med.*, 65, 133-137.
5. Shyrobokov, V.P., Yankovskiy, D.S., & Dymant, G.S. (2014). *Mikroby v biogeokhimicheskikh protsessakh, evolyutsii biosfery i sushchestvovaniy chelovechestva* [Microbes in biogeochemical processes, evolution of biosphere and human life]. Kyiv: FOP «Veres O.I.» [in Russian].
6. Yankovskiy D.S., & Dymant G.S. (2008). *Mikroflora i zdorovye cheloveka* [Microflora and human health]. Kyiv: «Chervona Ruta-Turs» [in Russian].
7. Barko, P.C., McMichael, M.A., Swanson, K.S., & Williams, D.A. (2018). The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J. Vet. Intern. Med.*, 32 (1), 9-25.
8. Yankovskiy, D.S., Shyrobokov, V.P., & Dymant, G.S. (2011). *Integralnaya rol simbioticheskoy mikroflory v fiziologii cheloveka* [Integrated role of symbiotic microflora in human physiology]. Kyiv: «Chervona Ruta-Turs» [in Russian].
9. Cavalcante-Silva, L.H.A., Galvão, J.G.F.M., da Silva, J.S. de F., de Sales-Neto, J.M., Rodrigues-Mascarenhas, S. Obesity-Driven. (2015). Gut microbiota inflammatory pathways to metabolic syndrome. *Frontiers in Physiology*, 6, 341: doi:10.3389/fphys.2015.00341.
10. Ahmed, I., Roy, B.C., Khan, S.A., Septer, S., & Umar, S. (2016). Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*, 4 (2), 20. <http://doi:10.3390/microorganisms4020020>.
11. Barr, J.J., Auro, R., Furlan, M., Whiteson, K.L., Erb, M.L., Pogliano, J., Stotland, A., et al. (2013). Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110 (26), 234-236.
12. Yankovskiy, D.S., Shyrobokov, V.P., Moyseyenko, R.A., Krivopustov, S.P., & Dymant, G.S. (2013). Novoye pokoleniye enterosorbentov i kompleksnykh probiotikov dlya ozdorovleniya mikrobnoy ekologiy cheloveka [New generation of enterosorbents and complex probiotics for improvement of human microbe ecology]. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics*, 6 (54), 1-9 [in Russian].
13. Yankovskiy, D.S., Antipkin, Yu.G., Dymant, G.S., Znamenskaya, T.K., Shunko, E.E., & Davydova, Yu.V. (2015). Mikrobnaya ekologiya novorozhdennykh: osobennosti formirovaniya microbioma i profilaktika eho narusheniy [Microbe ecology of newborns: formation of microbiome and prophylaxis of its disturbances]. *Neonatalogiya, khirurgiya ta perynatalna medytsyna – Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, 5 (2), 93-105 [in Russian].
14. Dominguez-Bello, M.G., De Jesus-Laboy, K.M., Shen, N., Cox, L.M., Amir, A., Gonzalez, A., Bokulich, N.A. et al. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat. Med.*, 22, 250-253.
15. Whiteman, H. Placenta 'not a sterile environment', study suggests. (2014). Medical News Today. <http://www.bodyecology.com/.../what-pregnant-women-ne>.
16. Yankovskiy, D.S., Shyrobokov, V.P., Antipkin, Yu.G., Tatarchuk, T.F., & Dymant, G.S. (2015). Mikrobiom i zdorovye zhenshchiny [Microbiome and health of women]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 4 (24), 40-55 [in Russian].
17. Arrieta, M.C., Stiemsma, L.T., Amenyogbe, N., Brown, E.M., Finlay, B. (2014). The intestinal microbiome in early life: Health and disease. *Front. Immunol.*, 5, 427. <https://doi:10.3389/fimmu.2014.00427>. eCollection 2014.
18. Yang, I., Corwin, E.J., Brennan, P.A., Jordan, S., Murphy, J.R., & Dunlop, A. (2016). The infant microbiome: Implications for infant health and neurocognitive development. *Nurs. Res.*, 65, 76-88.
19. Lemas, D.J., Young, B.E., Baker, P.R., Tomczik, A.C., Soderborg, T.K., Hernandez, T.L., de la Houssaye et al. (2016). Alterations in human milk leptin and insulin are associated with early changes in the infant intestinal microbiome. *Am. J. Clin. Nutr.*, 103, 1291-1300.
20. Mueller, N.T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., Dominguez-Bello, & M.G. (2015). The infant microbiome development: Mom matters. *Trends Mol. Med.*, 21, 109-117.
21. Ianaro, G. Tilg, H., & Gasbarrini, A. (2016). Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: Between good and evil. *Gut*, 65, 1906-1915.
22. Gallo, A., Passaro, G., Gasbarrini, A., Landolfi, R., & Montalto, M. (2016). Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An uptodate. *World J. Gastroenterol.*, 22, 7186-7202.
23. Yankovskiy, D.S., Shyrobokov, V.P., Volosovets, A.P., Moyseyenko, R.A., & Dymant, G.S. (2013). Mikrobiom cheloveka i sovremennyye metody eho ozdorovleniya [Human microbiome and modern approaches to its improvement]. *Zhurnal natsionalnoy akademii nauk Ukrainy – Journal of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 4, 411-420 [in Russian].
24. Zhou, L., Foster, J.A. (2015). Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 11, 715-723.
25. Martinez-Guryn, K., Hubert, N., Frazier, K., Urlass, S., Musch, M.W., Ojeda, P., Pierre, J.F. (2018). Small intestine microbiota regulate host digestive and absorptive adaptive responses to dietary lipids. *Cell Host & Microbe*, 23 (4), 458. – Retrieved from: <http://doi:10.1016/j.chom.2018.03.011>.
26. Yankovskiy, D.S., Shyrobokov, V.P., Dymant, G.S., Moyseyenko, R.A., Martynyuk, V.Yu., Shunko, E.E., & Berezhnyn, V.V. (2014). Microekologicheskie aspekty zabolevaniy tsentralnoy nervnoy sistemy u detey [Microecological aspects of central nervous system afflictions in children]. *Sotsialna pediatriya ta reabilitohiia – Social Pediatrics and Rehabilitation*, 1 (7), 70-76 [in Russian].
27. Goodrich, J.K., Davenport, E.R., Beaumont, M., Jackson, M.A., Knight, R., Ober, C., Spector et al. (2016). Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host Microbe*, 19, 731-743.
28. Choi, H.H., & Cho, Y.S. (2016). Fecal microbiota transplantation: Current applications, effectiveness, and future perspectives. *Clin. Endosc.*, 49, 257-265.
29. Shyrobokov, V.P., Yankovskiy, D.S., & Dymant, G.S. (2010). Novyye strategii v oblasti sozdaniya i klinicheskogo ispolzovaniya probiotikov [New strategies in the field of developing and clinical application of probiotics]. *Visnyk farmakolohii ta farmatsii – Journal of Pharmacology and Pharmacy*, 2, 18-30 [in Russian].
30. Shyrobokov, V.P., Yankovskiy, D.S., & Dymant, G.S. (2015). Sozdanie ozdorovitelnykh sredstv novogo pokoleniya na osnove smekti [Creating a new generation of health-improving means based on smectite]. *Vrachebnoe delo – Doctor's Business*, 1/2, 3-9 [in Russian].

MICROBIOME IN HUMAN PHYSIOLOGY

D.S. Yankovsky, V.P. Shyrobokov, H.S. Dymant

O.O. Bohomolets National Medical University, Scientific-production Company «OD Prolisok»

SUMMARY. Basic facts concerning human microbiome. Long-term coevolution of the human organism and microbe community has led to the formation of an additional anatomical structure in the human body that was named microbiome. This unique microbe structure has a complex organ organization that functions in mutual consent with all other human organs and systems.

Localization of microbiome in the human body. All biotopes of the human body (oral cavity, hair, nose, ears, urogenital system, skin, eyes, gastrointestinal tract, and bronchopulmonary system) have their own unique and specific microbe complex that consists of specialized microbes with various functions. Besides, all these local microbiomes are in continuous interactions with each other and with macroorganism making the united super-organism system.

Microbiome functional activity. Microbiome takes active part in realization of a wide spectrum of vitally important physiological processes, including energetic homeostasis and metabolism, synthesis of vitamins and other significant nutrients, endocrine signaling, preventing pathogen colonization, regulation of immune function, metabolism of xenobiotics, toxins, carcinogens and other harmful substances. Most these functions are closely connected and tightly implicated with human physiology.

Changes of microbiome during ontogenesis. Microbiome formation begins long before childbirth and continues 2–3 years after it. In the course of the organism maturation and aging, microbiome changes appreciably. Microbiome improvement at all stages of human life is of the utmost importance for improving health of all age group population.

Microbiome damages in etiology of human diseases. Numerous investigations showed that microbiome changes are associated with a large spectrum of gastrointestinal and systemic diseases, including inflammatory intestinal diseases, asthma, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular pathology, autoimmune, neurobehavioral and many other diseases.

Modern approaches to microbiome improvement. To date, many different methods of therapeutic influence on microbiome have been proposed: changing diet, applying probiotics, prebiotics or their complexes (synbiotics), using functional foodstuffs, carrying out fecal transplantation etc. The authors propose universal approaches to prophylaxes of microbiome disturbances and its reversal in people of different age categories; its efficiency has been convincingly demonstrated in clinics.

Key words: microbiome; symbiosis; biotope; probiotic; metagenome; metabolites; microbiomics.

Відомості про авторів:

Янковський Дмитро Станіславович – д. біол. н., професор, Генеральний директор науково-виробничої компанії «О.Д. Пролісок»; e-mail: dmytro_stanyslavovych@ukr.net

Широбоков Володимир Павлович – д. мед. н., професор, академік НАН України, академік НАМН України, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; e-mail: v.p.shyrobokov@gmail.com

Димент Галина Семенівна – к. техн. н., директор наукового центру науково-виробничої компанії «О.Д. Пролісок»; e-mail: galina_diment@i.ua

Information about authors:

Yankovskyi Dmytro – Doctor of Biological Sciences, Professor, General Director of Scientific-production Company «OD Prolisok»; e-mail: dmytro_stanyslavovych@ukr.net

Shyrobokov Volodymyr – Doctor of Medicine, Professor, Member of the NAS of Ukraine, Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of O.O. Bohomolets National Medical University; e-mail: v.p.shyrobokov@gmail.com

Dymant Halyna – Candidate of Technical Sciences, Director of the Scientific Center of Scientific-Production Company «OD Prolisok»; e-mail: galina_diment@i.ua

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 22.06.2018 р.