**Іванова Анастасія Олегівна**

Студентка VI курсу, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського», Україна

**Яловенко Олена Ігорівна**

кандтдат біологічних наук, старший науковий співробітник,

доцент кафедри промислової біотехнології та біофармації, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського», Україна

**Дуган Олексій Мартем’янович**

доктор біологічних наук, професор, в.о. завідувач кафедри промислової біотехнології та біофармації, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського», Україна

**МІКРОБІОМ КИШЕЧНИКА ЛЮДИНИ: НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАСАДИ ТА ДОСЯГНЕННЯ**

*Анотація.* ***Вступ*.** Мікробіом людини є асоціацією різних видів і організації мікроорганізмів, у тому числі і вірусів, які заселяють різні органи і системи організму людини, починаючі зі шкіри, ротової порожнини і закінчуючі внутрішніми органами: дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт, сечовивідні шляхи, репродуктивні шляхи і т. д

Беззаперчним досягненням в області вивчення поведінки мікробіоти кишечника є встановлення факту, що деякі захворювання, які вважалися неінфекційними, також можуть передаватися через мікроорганізми. Це послужило підставою для того, щоб його (мікробіом кишечника) назвати «забутим органом», що може служити додатковою (і, так би мовити, відсутньою) ланкою для більш об’єктивної і кращої діагностики та лікування багатьох захворювань, які не вважались інфекційними

*Дана обзорна стття присвячена аналізу можливостей використання мікробіому кишківника людини для диагностування деяих захворювань і роли кишківника в провокуванні і виникненні певних захворювань.*  *В огляді відмічається швидке зростання інтересу до дослідження мікрофлори кишечнику, що відбивається на значних інвестиціях щодо досліджень кишкової мікрофлори.* *Перераховуються основні представники мікрофлори людини взагалі і, конкретно кишківника і робиться висновок про їхню значимість для здоров’я людини. Відмічається істотне різноманіття предстаників мірофлори у людей різних етнічних груп. Одним з висновків огляду є те, що мікробіом кишечника лежить в основі здоров'я людини, пов'язаний з багатьма захворюваннями і може впливати на дію ліків і їхній метаболізм. Ще одним висновком цього огляду є те, що результати дослідження мікробіома кишечника сприяють розробці нових методів діагностики і терапевтичних втручань.*

*Ключові слова: кишечник людини, мікрофлора, мікробіом, захворюваність,*  *діарея, кількісно-якісний склад мірофлори.*

**Вступ.** Мікробіом людини є асоціацією різних видів і організації мікроорганізмів, у тому числі і вірусів, які заселяють різні органи і системи організму людини, починаючі зі шкіри, ротової порожнини і закінчуючі внутрішніми органами: дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт, сечовивідні шляхи, репродуктивні шляхи і т. д. [1].

За останне століття в світових наукових базах даних накопичився величезний фактичний (експериментальний) матеріал про дослідження в різних областях мікробіології, в тому числі (за останні декілька десятиліть) про дослідження мікробіому кишечника. Якщо представити потік інформації стосовно мікробіому кишечника, то можна констатувати: як що до 2005 року кількість відповідних публікацій становила трохи більше 500 в рік, то тільки протягом 2019 року вийшло понад 9 500 публікацій, серед яких більше 2000 високоцитованих, що опубліковані в 449 журналах. Топ-15 журналів з найбільш цитованими статтями за даною темою є: Nature, Gut, Science, PNAS, Cell Host&Microbe, Gastroenterology, Cell, PloS One, ISME Journal, Nature Communications, Nature Reviews Microbiology, Nature Reviews Gastroenterology&Hepatology, Nutrients, Immunity і Nature Medicine [2].

Найбільш активними країнами, які внесли основний вклад в дослідження мікрофлори кишково-шлункового тракту, є США, Китай, Великобританія, Німеччина, Франція, Канада, Італія, Японія, Іспанія, Нідерланди, Австралія.

Беззаперчним досягненням в області вивчення поведінки мікробіоти кишечника є встановлення факту, що деякі захворювання, які вважалися неінфекційними, також можуть передаватися через мікроорганізми. Це послужило підставою для того, щоб його (мікробіом кишечника) назвати «забутим органом», що може служити додатковою (і, так би мовити, відсутньою) ланкою для більш об’єктивної і кращої діагностики та лікування багатьох захворювань, які не вважались інфекційними [3]. У зв’язку з цим, за останні роки у наукові дослідження, пов’язані з вивченням мікробіому кишечника, було інвестовано понад 3 мільярдів доларів [4].

Метою даної роботи є теоретичний аналіз наукової інформації в області досліджень мікробіому кишечника за останні 5 років. Набуття і формування знань даного напряму медичної мікробіології дозволить більш швидко і професійно використовувати отриману інформацію для цілей виявлення і ефективного лікування деяких захворювать, які вважалися неінфекційними. Для її досягнення необхідним є виконання певних завдань:

- проаналізувати і встановити актуальність досліджень на підставі ключових фінансових показників та участі різних країн у дослідженнях і публікаціях на тему мікробіому кишеника людини;

- висвітлити питання загальної характеристики мікробіому людини та навести його видовий склад та структуру;

- навести та описати фактори зовнішного та внутрішнього впливу на мікробне різноманіття кишечнику людини;

- проаналізувати вплив мікроорганізмів з оточуючого середовища на організм людини та встановити їхню роль у патофізіології захворювань різного спектру, а також перелічити методи корекції дисбіотичних станів;

- створити цілісне уявлення стосовно практичних досягнень в області дослідження мікробіому кишечника людини.

Виявлення закономірностей існування, розвитку і взаємодії окремих видів мікроорганізмів мікробіома кишечника, які впливають на фізіологічний стан людини з точкок зору виникнення певних хвороб і різних патологічних станів залежить від складу та структури мікробіому людини. Систематизація і узагальнення отриманих в даній роботі результатів у сфері дослідження мікробіому кишечника дає можливість виявити його роль у біологічних процесах, що протікають в організмі людини.

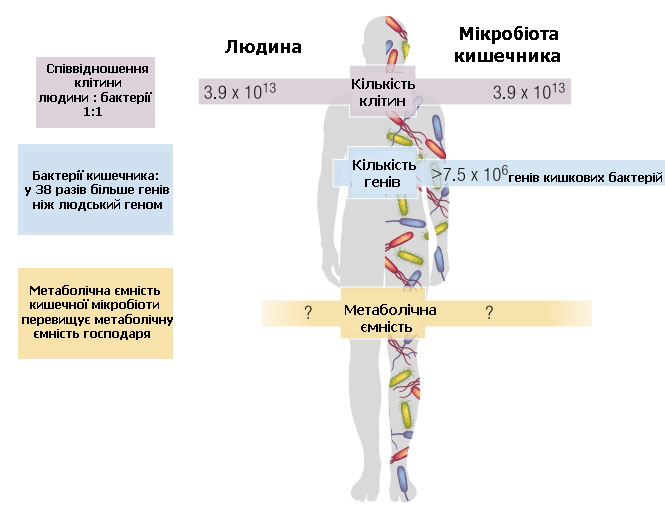
**Загальна характеристика та склад мікробіому кишечника.** Склад і щільність мікрофлори людини значно розрізняються як від органу до органу, так і в різних відділах системи органів. Наприклад, верхні відділи дихальних шляхів більш щільно заселені, ніж нижні. У шлунково-кишковому тракті (ШКТ) шлунок, дванадцятипала кишка і клубова кишка (нижній відділ тонкого кишечника) характеризуються низькою щільністю мікробного заселення, у той час, як тонкий кишечник, сліпа і товста кишка заселені досить густо [5].

Існує (застаріла) інформація, що співвідношення «власних мікроорганізмів» (нормальна мікрофлора внутрішніх і поверхневих органів людини, патогенні і умовно патогенні мікроорганізми, що існують в організмі) і клітин, з яких складається організм складає 10:1. Однак, уточнена оцінка кількісного співвідношення мікроорганізмів людини до загальної кулькості клітин організму, фактично, показала, що на кожні 1,3 клітин мікроорганізмів приходиться 1 людська клітина [6]. Слід відмітити, що цей підхід до кількісного підрахування мікрофлори людини не бере до уваги (і не підраховує) гриби, віруси і фаги, які присутні в різних середовищах організму і, в разі вірусів і фагів, можуть дорівнювати кількості бактерій або, за даними [7], можуть перевищувати чисельність останніх, принаймні, на порядок.

Не дивлячись на те, що більш точні підрахунки дещо зменшують ступінь, в якій кількість мікробних клітин перевищує кількість клітин людини, вони (результати підрахунків) не зменшують рівень впливу мікрофлори людини, пов'язаного з різноманітністю мікробного життя в і на організмі.

Видовий склад мікрофлори людини надзвичайно різноманітний. Була здійснена приблизна оцінка (і співставлення) 1000 видів мікроорганізмів кишечника з 2 000 генами на вид (мікроорганізма), що дало можливість оцінити 2 000 000 генів. Ця цифра в 100 разів перевищує зазвичай передбачуване число приблизно 20 000 генів людини.

Як вже відмічалось, кишечник здорової людини містить кількість бактеріальних клітин, приблизно порівнянну з кількістю клітин, що складають її тіло. Експериментально показано, що, в середньму, зразок калу містить до 700 000 бактеріальних генів, що приблизно в 38 разів більше, ніж генів, що експресуються геномом людини. На основі цих даних можна припустити, що метаболічна ємність всієї кишкової мікробіоти може перевищувати метаболічну ємність господаря. Однак числових доказів в цьому сенсі поки немає [8]. На рисунку 1 представлений порівняльний кількісний склад всієї мікробіоти людини і мікробіоти кишечника.



**Рис. 1. Порівняння показників всієї мікробіоти господаря і кишечника [8]**

Якщо розглядати мікробіом окремої людини, то згідно з оцінками, від 150 до 400 видів мешкають в кишечнику кожної людини [9]. Як правило, більшість цих видів належить до відділів Bacteroidetes (складається з трьох великих класів, представники яких широко розповсюджені в навколишньому середовищі, включаючи ґрунти, морські опади, морську воду і кишечники тварин), Firmicutes (відділ бактерій, більшість з яких грам-позитивні. Деякі, зовсім не мають клітинної стінки і не фарбуються за Грамом, але не мають і зовнішньої мембрани, знайденої в інших грам-негативних формах), Actinobacteria (грам-позитивні бактерії, які характеризуються високим вмістом гуаніну і цитозину в ДНК та мають подібну грибам міцеліальну будову; найбільша підгрупа - актиноміцети)  і Proteobacteria (група бактерій, визначена за послідовністю рибосомної РНК (16S рРНК), та названа за ім'ям грецького бога Протея; найбільш багаточисельна група бактерій, що складає 1534 видів, або приблизно третина від всіх відомих видів бактерій).

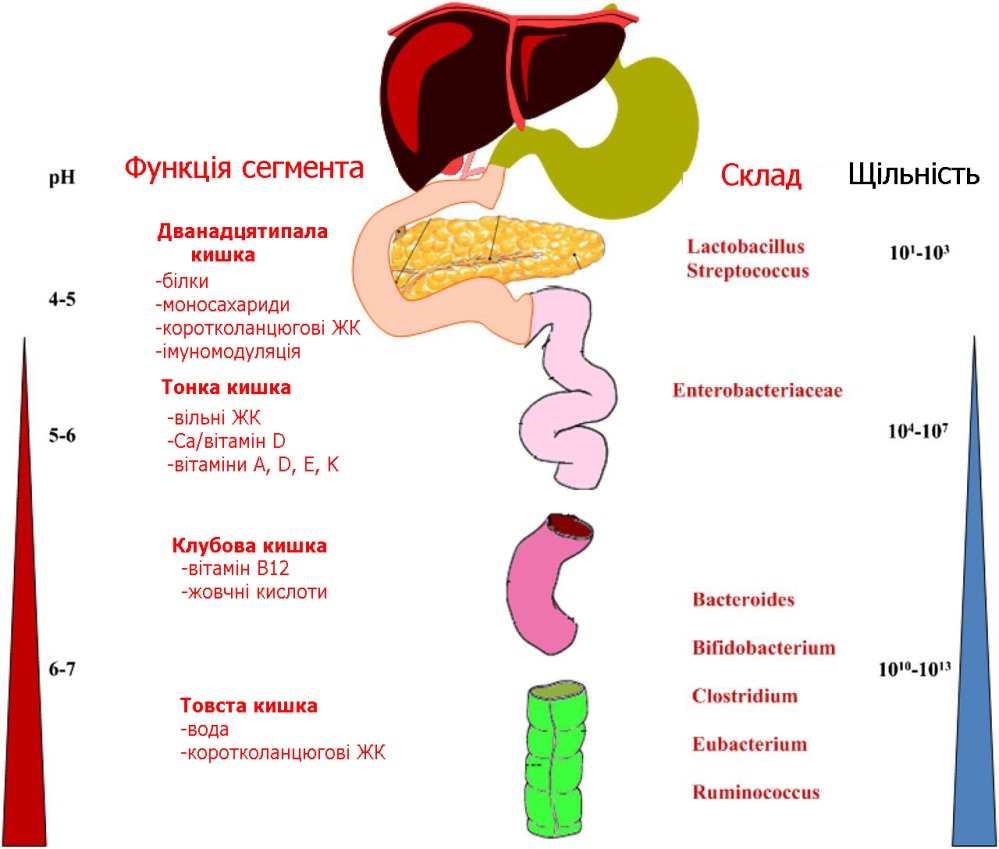
Відносні пропорції кожного з цих таксонів сильно розрізняються між індивідами [10] і навіть всередині індивіда протягом його життя [11]. Відомо, що мікробіом кожної людини є унікальним, однак, при вивченні мікробіома різних людських популяцій по всьому світі, вдалося виявити кілька тенденцій, які наведені у (табл.1) [12].

***Таблиця 1.***

**Переважаючі типи та класи бактерій мікробіому людини**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Бактері-альний тип** | **Клас** | **Приклад** | **Локалізація** | **Характеристика** |
| **Actinobacteria** | Acidimicrobia Actinobacteria Coriobacteria Rubrobacteria Thermoleophilia Nitriliruptoria | *Corynebacterium, Mycobacterium, Nocardia, Bifidobacterium, Streptomyces* | Кишечник, ротова порожнина, шкіра | Грампозитивні, ниткоподібні, фізіологічно аеробні, можуть бути гетеротрофними або хемоавтотрофними, але більшість є хемогетеротрофними і можуть використовувати широкий спектр джерел харчування |
| **Bacteroidetes** | Bacteroidia Flavobacteria Sphingobacteria | *Bacteroides, Prevotella* | Кишечник, ротова порожнина | Аеробні та анаеробні, неспороутворюючі, грамнегативні палички |
| **Firmicutes** | Bacillus, Clostridia, Erysipaelotrichia, Thermolithobacteria, Negativicutes | *Clostridium, Staphylococcus, Enterococcus, Lactobacillus* spp | Кишечник, шкіра, шлунок | Грампозитивні, палички, кокові, спіралеподібної форми, анаеробні, аеробні, включають коменсальні та корисні бактерії |
| Продовження таблиці 1 | | | | |
| **Proteobacteria** | Alphaproteobacteria, Betaproteobacteria, Gammaproteobacteria Deltaproteobacteria, Epsilonproteobacteria | *Escherichia,*  *Salmonella,*  *Vibrio,*  *Helicobacter,*  *Yersinia,*  *Legionellales* | Товста кишка, шкіра | Грамнегативні бактерії |

Травний тракт людини має довжину 6,5 метри і складається з трьох органів: шлунка, тонкого і товстого кишечника, однак, більшість досліджень мікробіому людини зосереджено на мікробный асоціації саме товстого кишечника. Кожен мілілітр товстої кишки (хімус) містить приблизно 1011 мікробних клітин в порівнянні з 108 клітинами тонкої кишки[13]. На рисунку 2 наведено шлунково-кишковий шлях і склад мікрофлори в кожному його сегменті.



**Рис. 2 Функції тонкого і товстого кишечника в залежності від**

**мікробної щільності [14]**

Велика частина того, що відомо про мікробіом кишечника людини, отримано з досліджень, в високорозвинених країнах в рамках проектів «Мікробіом людини» (HMP) і «Метагеноміка кишкового тракту людини» (MetaHIT), які фінансуються Національними інститутами охорони здоров'я США та Європейською комісією відповідно. Однак, слід відмитити, що отримані результати кількісного і якісного складу мікробіомів кишечників населення країн, в рамках зазначених проєктів, за кількома параметрами, відрізняються один від одного [15].

При порівнянні кількісних і якісних показників мікробіомів, було показано, що їхній склад, в більшій мірі, схожий між собою в рамках одного сегменту (наприклад, ротової порожнини, тонкого або товстого кішечника) різних людей, ніж мікробіоми різних сегментів однієї людини. Що стосується окремих представників мікроорганізмів в різних сегментах людського організму, то показано, що в ротових порожнинах мешкають різноманітні представники мікрофлори і, як правило, в них переважають *Streptococcus* spp. Ділянки шкіри розрізняються, в першу чергу, місцевими властивостями шкіри (суха або волога) і заселені в основному видами *Corynebacterium*, *Propionibacterium* і *Staphylococcus*. Здорова піхва містить представників роду *Lactobacillus* (рід грам-позитивних факультативно анаеробних бактерій, який є великою частиною молочно-кислих бактерій, що перетворюють лактозу і інші цукри на молочну кислоту - *L.crispatus*, *L.iners*, *L.jensenii* або *L.gasser*) [16]. Суттєвим показником (або фактором) стану жіночої мікробіоти є їхня приналежність до різних рас і етнічних груп, хоча навіть в цій структурованій екосистемі внутрішньоорганізмові варіації істотні і на сьогоднішній день не мають повністю пояснених причин.

В процесі онтогенезу людини (індивідуальний розвиток організму з моменту утворення зиготи до природної смерті) мікробіом кишечника формується під впливом багатьох факторів. Найбільш цікавим і показовим є варіювання представників мікрофлори в залежності від гестаційного віку, способу появи новонародженого на світ та методу його вигодовування і віку людини [17]. Дані цих досліджень наведені в таблиці 2.

Деякі важливі сегменти людини, як правило, мають особливо низьку мікробну біомасу у здорових людей, і тому їх важче охарактеризувати. Легені, наприклад, майже стерильні за відсутності інфекції або хронічного захворювання, що призводить не лише до великого інтересу у визначенні їхніх резидентів, але і включає значні технічні труднощі у відборі проб з цих сегментів тому необхідні великомасштабні ретельно контрольовані дослідження, щоб встановити функціональність цих складних місць існування мікроорганізмів з низькою щільністю [18].

***Таблиця 2***

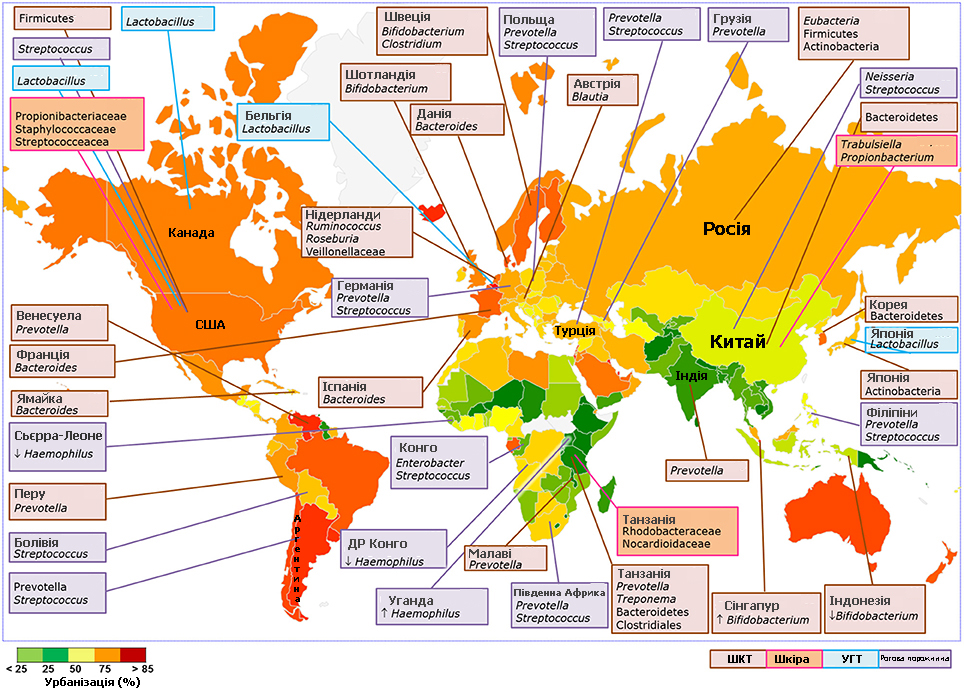
**Варіювання мікробіоти в залежності від деяких факторів впливу [17]**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Actinobacteria** | **Bacteroidetes** | **Firmicutes** | **Proteobacteria** |
| Гестаційний вік | Перед-часні пологи (<37 тижнів вагіт-ності) | *Bifidobacterium*spp.  *Atopobium*spp. | *Bacteroides\** | *Firmicutes\* Lactobacillus Ruminococcus*spp*. Lachnospiraceae\* Peptostreptococca-ceae\* Clostridiaceae\** | *Enterobacteria-ceae\* Enterococcus*spp. |
| Доношені малюки | *Bifidobacterium* spp. | *Bacteroidetes\** | *Ruminococcus spp. Lachnospiraceae\* Peptostreptococcaceae\* Clostridiaceae \** | *Enterobacteriaceae\** |
| Спосіб пологів | Вагіна-льні  пологи | *Bifidobacterium* spp., *Bifidobacterium catenulatum* *Bifidobacterium longum* | *Prevotella Bacteroides fragilis* | *Lactobacillus Staphylococcus Streptococcus* | *Escherichia* |
| Кесарів розтин | *Corynebacterium* *Propionibacterium* | *Bacteroides\** | *Staphylococcus* | *Escherichia Shigella* |
| Методи вигодовування | Грудне молоко | *Bifidobacterium* |  | *Lactobacillus Staphylococcus* | *Enterococcus* |
| Замін-ники молока | *Bifidobacterium* | *Bacteroides* | *Clostridium Clostridium difficile Lactobacillus* | *Escherichia* |
| Введення  твердої їжі | *Bifidobacterium* | *Bacteroidetes\* Bacteroides* | *Firmicutes\* Lactobacilli Clostridium coccoides* |  |
| Вік людини | Перший рік життя | *Bifidobacterium* | *Bacteroides* | *Veillonella C. Coccoides C. Botulinum* |  |
| Від 2-3 років до дорослого | *Bifidobacteriaceae\* Coriobacteriaceae\** | *Bacteroida-ceae\* Prevotellaceae\* Rikenellaceae\** | *Lachnospiraceae Ruminococcaceae* | *Proteobacteria\** |
| Більше 70 років | *Bifidobacteriaceae* |  | *Clostridium\** | *Proteobacteria\** |

\*Вид мікроорганізм а не вказано

**Відмінності в складі і різноманітності мікробіому людини в залежності від географічного розташування.** Важливою складовою вивчення мікробіому людини взагалі являється всебічна характеристика мікробіоти здорової людини (це потрібно для порівняння і для встановлення відхилень від норми під час тої чі іншої хвороби). Не менш важливим є встановлення нормофлори практично здорових людей в залежності від раси та етнічної приналежності. І, як показали нещодавні дослідження, мають місце суттєві відмінності в структурі мікробіомів таких груп населення [19]. Рисунок 3 демонструє все різноманіття відового складу мікроорганізмів (і переважаючі таксономічні групи), які містяться в/на тілі здорового людського організму в різних краінах світу. Однак, треба усвідомлювати соби те, що ці дані не можуть бути абсолютно точними через величезне різноманіття сітуацій, які можуть впливати (і, напевно, впливають) на кінцевий результат досліджень. Але, для складання загальної картини про мікробіоми здорової людини різного походження, ця інформація, беззаперечно, є корисною.

Беззаперчним, також, є те, що зі зміною суспільно-економічних формацій поступово змінювався і якісно-кількісний склад як загальної мікрофлори людини, так і (в більшій мірі) мікробіом кишечника. Ці зміни супроводжувались поступовим зменшенням різноманітності мікробіому, особливо мікробіому кишечника. Ці феномени можуть бути пояснені тим, що людські популяції пройшли три стадії існування, такі як *видобуток їжі*, *сільське господарство* і *промислово розвинене міське життя* (як що рахувати тільки суто промислове міське життя; як що до цих показників додати мікробіоми людей, зайнятих у сільському господарстві, то загальна картина дещо змінеться).



**Рис. 3. Переважаючі таксони в різних нішах людського тіла в різних популяціях по всьому світі [19].**

Більш-менш об’єктивні тенденції зміни складу мікробіоти кишечника зі зміною способу життя людини показані на рисунку 4. Дослідники порівняли різноманітність і склад мікробіоти кишечника людей трьох різних способів існування:

- віддалена популяція мисливців-збирачів, таких як *хадза* ( корінний народ, що проживає на півночі Танзанії - регіони Аруша, Сингіда, Шиньянга, навколо озера Еясі); *пігмеї* (група низькорослих - середній ріст дорослих чоловіків менше за 150 см - [негроїдних](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B3%D1%80%D0%BE%D1%97%D0%B4%D0%BD%D0%B0_%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%B0) народів, що живуть переважно в екваторіальних лісах Африки) і *індіанці* (загальна назва корінного населення Америки, за винятком ескімосів і алеутів), яку їм дав мореплавець Христофор Колумб, оскільки вважав, що відкритий ним континент — Індія) з Венесуели [20,21];

- традиційне фермерське або рибальське населення *банту* (**група народів Центральної і Південної Африки, найбільші**серед яких руанда, макуа, шона, конго, малаві, рунді, зулу, коса та інші); населення *тунапуко* (південно-амеріканські індіанці) в гірських районах Анд або сільські малавійські (малочисельний народ Малави, близько 19000 осіб) громади [22];

- репрезентативна група західного (США/Європи) міського індустріально розвиненого суспільства [23].

Населення мисливців-збирачів в основному надають перевагу крохмалистим продуктам, таким як бульби маніоки, рослини, горіхи, дичина і мед для прожитку. Ці віддалені збирачі страждають множинними шлунково-кишковими інфекціями мікробіологічної і паразиратної природи. Вони мають обмежений або зовсім не мають доступу до сучасних медичних установ [24].

Навпаки, дієта традиційних землеробів схожа на дієту людей епохи неоліту, коли вони перейшли від кочового способу життя до осілого з подальшим вирощуванням продовольчих культур, одомашнення тварин, риболовлі і торгівлі на більш пізній стадії існування.



**Рис. 4. Зміна складу мікробіоти кишечника при зміні**

**моделі життя людини [19]**

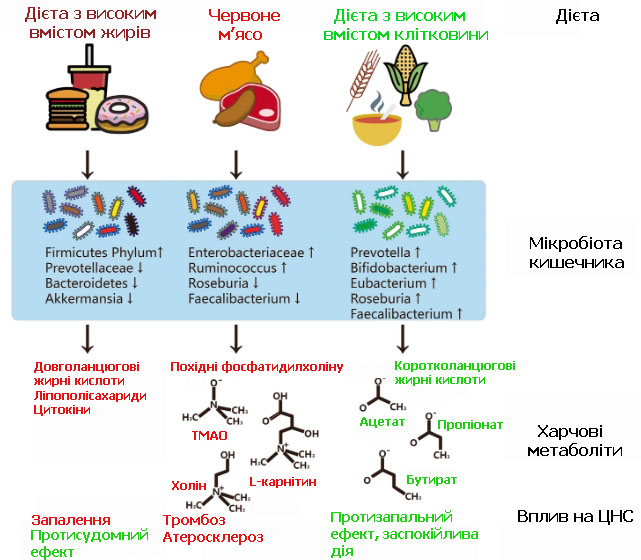
Дієта жителів мегаполісів США або європейських країн є високобілковою з високим вмістом жирів. До цього додається високорозвинута діагностична, лікувальна і профілактична медицина.

Результати цих досліджень свідчать про те, що фактори впливу у вигляді географічної приналежності осіб дозволяють визначити причини прояву захворювань різного походження завдяки тому що, при зміні чинників навколишнього середовища, кишкова мікробіота пристосовується до нових умов завдяки зміні їхньго якісного і кількісного складу майже відразу [25].

**Вплив характеру харчування на мікробіом кишечника.** Як свідчать багаточисельні дослідження, їжа може швидко змінити якісний склад мікробіоти в кишечнику. Дієта з високим вмістом жирів, або, так звана, «західна» дієта, зазвичай вважається шкідливою для мозку [26]. Надмірне споживання продуктів із високим вмістом жирів пов'язане зі збільшенням кількості мікроорганізмів відділу Firmicutes (відділ бактерій, більшість з яких грам-позитивні)  і Proteobacteria (див. вище) і зниженням кількості Bacteroidetes (відділ бактерій, що складається з трьох великих класів, представники яких широко розповсюджені в навколишньому середовищі, включаючи ґрунти, морські опади, морську воду і кишечники тварин). Така їжа також підвищує рівні ацетату в плазмі крові і калі, запускає надсинтез інсуліну і греліну і додатково сприяє переїданню [27]. Ефекти ожиріння і запалення, викликані жирною їжею, можуть бути зменшені за рахунок поліфенолів з фруктів, що супроводжується збільшенням *Akkermansia muciniphila* (вид розщеплюючої муцин кишкової бактерії людини).

Перехід на дієту з високим вмістом жирів або цукру з дієти з низьким вмістом жирів або рослинних волокон може змінити мікробіом навіть протягом одного дня. Велика кількість представників Bacteroides пов'язана зі споживанням білку тваринного походження і насичених жирів, в той час як збільшення кількості Prevotella (*Prevotella spp.* Входить до складу нормальної мікрофлори ротової порожнини, верхніх дихальних шляхів, піхви і інших органів людини. Превотели виявляють в шлунку здорових людей, інфікованих і неінфікованих *[Helicobacter pylori](https://www.gastroscan.ru/handbook/118/2695" \t "_blank)*) пов'язане із їжею, багатою на вуглеводи і прості цукри. Раціон на основі овочів збільшує кількість коротко ланцюгових жирних кислот, що супроводжується підвищеною кількістю Prevotella і деяких Firmicutes, що розкладають клітковину [28]. При споживанні їжі із фруктозою рівень Bacteroidetes значно знижується, в той час як кількість Proteobacteria, Firmicutes і патогенні *Helicobacteraceae* значно збільшуються [29].

Похідні їжі і низькомолекулярні метаболіти, ферментовані мікроорганізмами, вивільняються мікробіотою кишечника в кров, яка розносить їх по всьому організму і додатково сприяє розвитку різних захворювань, включаючи хвороби мозку. На рисунку 5 представлено якісний склад мікрофлори кишечника, пов’язаний з характером харчування [30].



**Рис. 5. Залежність складу мікробіоти кишечника від характеру харчування та вплив їхніх метаболітів на організм [30]**

**Мікробіом людини і захворювання.** Визначенняетіологіїпевних захворювань позв’яних  з загальним мікробним дисбалансом і дисбалансом кишкової мікрофлори має велике значення як з точки зору лікування цих захворювань, так і з точки зору виявлення причинно-наслідкового зв’язку. Причинами багатьох захворювань (на думку деяких дослідників) є «…фізіологічні взаємодії між мікробними угрупуваннями через фізіологічні взаємодії між людьми…», що є, в деякій мірі правдою. Далі стверджується, що багато захворювань пов'язані з відходом від «здорового» мікробіому кишечника. До них відносяться метаболічні порушення, запальні і аутоімунні захворювання, неврологічні стани і рак. Певні стани, пов'язані з кишечником (наприклад, ожиріння і запальні захворювання кишечника), були ретельно вивчені в когортах людей і в експериментах на тваринах, де були виявлені значні, а іноді і причинно-наслідкові зміни мікробних асоціацій. Ці дослідження стимулювали дослідження ряду складних захворювань з неясною етіологією, при яких передбачається зв'язок з мікробіомом [31]. Таблиця 3 узагальнює дані про вплив зміненого якісного складу мікрофлори кишечника (без прикладів видів мікроорганізмів) на деякі захворювання.

***Таблиця 3.***

**Зміна мікробіоти кишечника і патологічний стан органів [31]**

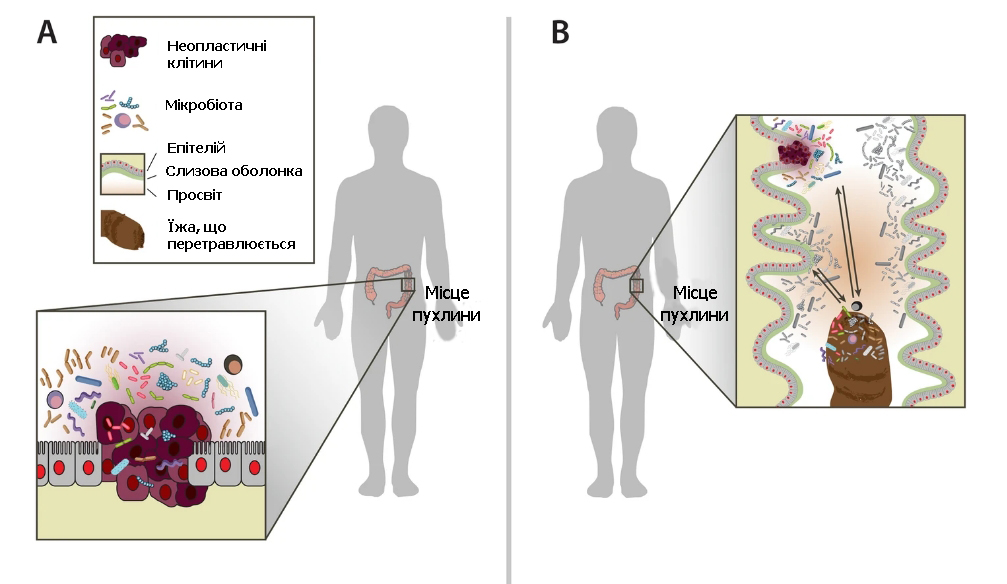
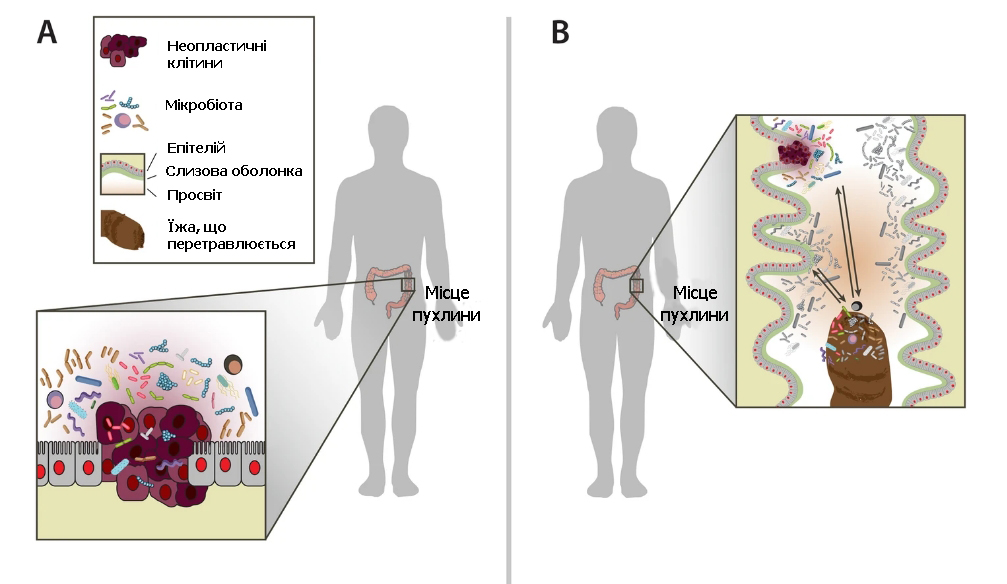
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Орган** | **Приклади захворювань, пов'язаних зі зміненою мікробіотою** | **Зміни, опосередковані мікробіотою** |
| **Мозок** | Розлади аутичного спектру | Збільшення бактеріальних токсинів, порушення ферментації |
| **Легені** | Астма, муковісцидоз | Знижена імунологічна толерантність, змінена експресія генів |
| **Серце** | Серцево-судинні захворювання | Синтез прозапальних метаболітів |
| **Підшлункова залоза** | Діабет 1 і 2 типу | Знижена чутливість до інсуліну |
| **Печінка** | Неалкогольна жирова хвороба печінки | Змінений обмін жовчних кислот |
| **Жирова тканина** | Метаболічний синдром, ожиріння | Знижений кишковий глюконеогенез, інсулінорезистентність |
| **Шлунково-кишковий тракт** | Запальний синдром кишечника, синдром подразненого кишечника, кишкові інфекції | Дисрегульована імунна відповідь, змінений слизовий бар’єр |
| Продовження таблиці 3 | | |
| **Шкіра** | Акне, екзема, алергічні захворювання | Збільшення патогенних штамів, дисрегульована імунна відповідь |

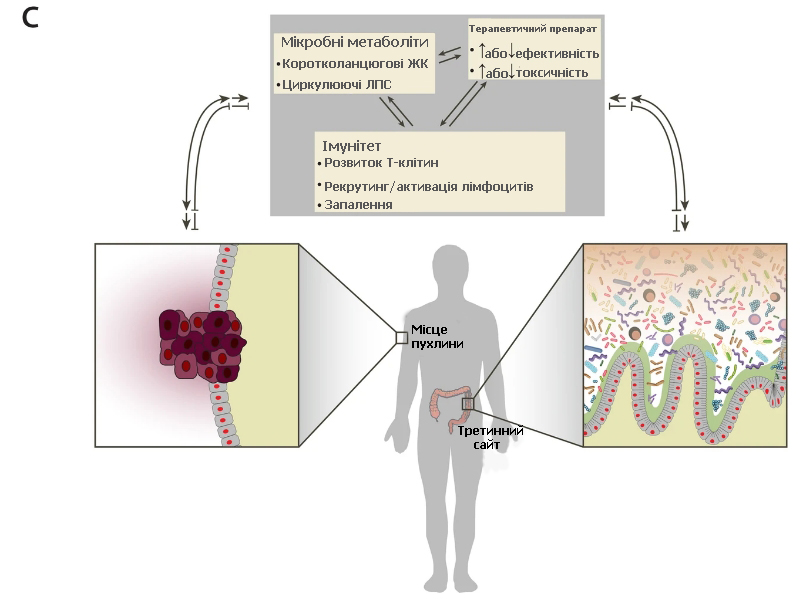
Передбачається, що протягом наступних кількох років з'являться принципово нові методи лікування різних захворювань, причиною яких є змінений мікробіом кишичника. Цілком ймовірно, що, в міру просування вперед, Європейське агентство з лікарських засобів і Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів зажадають, щоб всі ліцензовані ліки були профільовані за їх впливом на мікробіоту кишечника, яка, по суті, є віртуальним органом. Якщо ліки пошкоджують цей віртуальний орган, їх не можна ліцензувати [32].

**Мікробіом кишечника і злоякісні утворення.** В останні часи зростає кількість досліджень, присвячених впливу мікробних угрупувань кишечника на ризик виникнення злоякісних пухлин. Основною метою цих досліджень є відповідь на питання: чи провокує пухлини зміна якісного складу мікробіоти кишечника? Численні дослідження цієї проблеми дали пропозицію - розділити взаємозв'язок між раком і мікробними спільнотами на три категорії: первинні, вторинні і третинні категорії зв’язку.

Первинні зв’язки - це взаємодії (або вплив мікробіоти) в проксимальному (проксимальний – розташований ближче до центру) мікрооточенні пухлини. Ці взаємодії важливі для розуміння механізмів взаємовідносин мікробіома і пухлини. Як встановлено на моделі *H. pylori*, пухлина може виникати через мікробні інфекції. Крім цього, було показано, що продукти життєдіяльності грамнегативного ріду *Fusobacterium* (рід волокнистих, анаеробних, грам-негативних бактерій, які схожі з представниками відділу Bacteroidetes; окремі види цього роду спричинюють декілька людських хвороб) зв’язаний з мікрооточенням пухлини при колоректальній пухлині. Вважається, що онкогенез, спричинений *Fusobacterium nucleatum*, виникає в результаті опортуністичної інфекції, за якою слідує хронічне запалення і імуносупресія, що робить *F. nucleatum* фактором провокації пухлини в первинній взаємодії мікробіома і пухлини. Він також генерує бактеріальні біоплівки, які підвищують пристосованість для видів мікробів, продукти життєдіяльності яких сприяють розвитку пухлин, і доповнюють гіпоксичне мікрооточення пухлин [33,34].

Вторинні зв’язки - це взаємодії між пухлинами та мікробною асоціацією тканини, органу або системи органів. Ці взаємодії найбільш важливі для виявлення потенційних біомаркерів для скринінгу тканин на предмет виявлення пухлин. Травний тракт може залучити деякі бактерії з пухлини, що може бути використано як біомаркер при скринінгу пухлин.

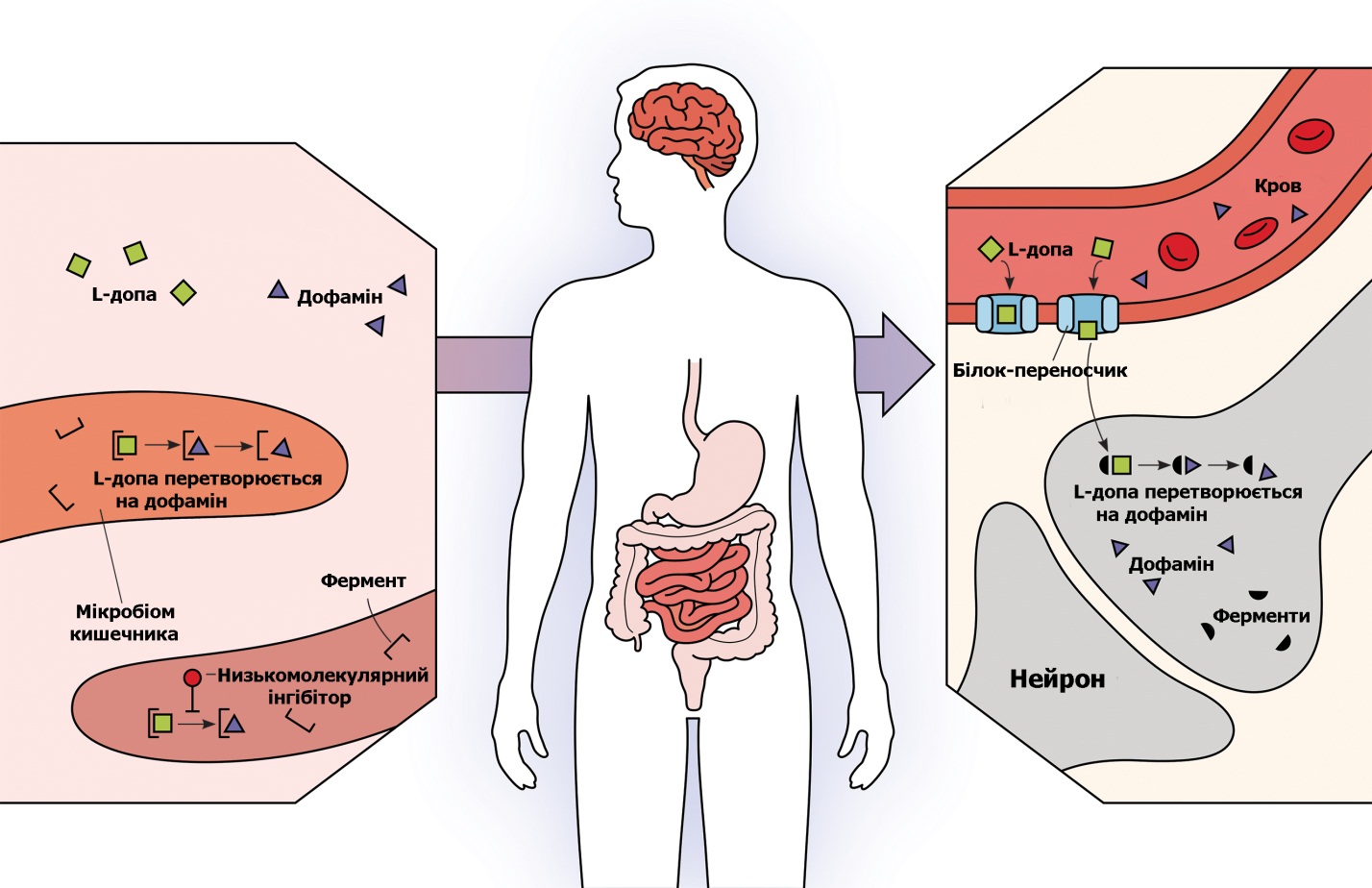
Третинні зв’язки - це взаємодія між пухлиною і віддаленою мікробіотою. Третинні взаємодії включають терапевтичну (під час лікування) модуляцію шляхом модифікації хіміотерапевтичними препаратами і зниженням або підвищенням ефективності чи токсичності цих препаратів. Незважаючи на фізичну відстань окремих систем органів, які ці мікробні угрупування займають по відношенню до пухлини, вони (угрупування) можуть здійснювати сильний вплив на фенотип пухлини, на ефективність лікування і його результати. Рисунок 6 демонструє зв’язки між пухлинами і мікробними угрупуваннями. 



**Рис. 6. Первинні (А), вторинні (В) і третинні (С) взаємодії між пухлинами і мікроорганізмами [35]**

**Вплив мікробіоти кишечника людини на метаболізм ліків.** На початку 2018 року були продемонстровані нові докази зв'язку між ефективністю протиракових препаратів і резидентними бактеріями в організмі. Кишкові бактерії містять ферменти, які можуть впливати на активацію або розщеплення ліків. Відомо, що кишкові мікроорганізми модулюють імунну систему, і цей феномен може мати велике значення для пояснення впливу мікробіому кишечника на імунотерапію раку. Дослідниками було запропоновано кілька варіантів того, як це працює. Наприклад, антигени кишкових бактерій можуть бути схожі на антигени пухлини, «навчаючи» імунну систему боротися з раком [36]. Вважається найбільш вірогідним те, що коменсальні мікроорганізми можуть активувати імунну систему. На рисунку 7 показано дія мікробних ферментів на розщеплення деяких ліків.

На додаток до зв'язку мікробіому з імунотерапією раку, вчені почали пов'язувати резидентні мікроорганізми з ефективністю ліків для широкого спектра патологічних станів організма. Повідомляється, що дві третини з 276 різних ліків, які були задіяні в сумісному вирощуванні з 76 видами кишкових бактерій людини, були модифіковані ними [37].



**Рис. 7. Розщеплення і активація ліків ферментами кишкових бактерій [36]**

З огляду на широкий спектр впливу мікробіома, більш глибокі знання про взаємодію між резидентними мікроорганізмами і ліками можуть змінити медичну практику і будуть об'єднані з іншими типами інформації, такими як генетика, щоб зробити лікування більш індивідуалізованим і ефективним.

**Роль кишкової мікробіоти людини в метаболічних захворюваннях** Результати багаточисельних експериментальних і теоретичних досліджень кишкової мікрофлори людини свідчать про значну її роль в метаболічних захворюваннях, включаючи діабет 2 типу (ЦД2). Мікробіота модулює запалення, взаємодіє з харчовими компонентами, впливає на проникність кишечника, на метаболізм глюкози і ліпідів, на чутливість до інсуліну і загальний енергетичний гомеостаз у господаря [38].

В таблиці 4 відображені зміни складу мікробіоти при цукровому діабеті 2 типу [39].

***Таблиця 4***

**Кишковий дисбіоз при цукровому діабеті 2 типу [39]**

|  |  |
| --- | --- |
| **Бактеріальний тип** | **Зміна видового різноманіття при діабеті 2 типу** |
| Bacteroidales | ↑*Bacteroides* spp.  ↑ *Alistipes*  ↑ *Parabacteroides* |
| Firmicutes | ↓↑ *Clostridiales,* ↑*Clostridium* spp.  ↓ *Eubacterium rectale*  ↓ *Faecalibacterium prausnitzii*  ↓ *Roseburia* spp.  ↑ *Lactobacillus gasseri*  *↑ Streptococcus mutans* |
| Proteobacteria | *↑ Escherichia coli* |
| Verrucomicrobia | *↓↑ Akkermansia muciniphila* |

Проте незважаючи на численні дослідження, що підтверджують важливість мікробіоти кишечника в патофізіології цього захворювання, ця область знань знаходиться на початковій стадії. В даний час досягнутий момент в розумінні того, що деякі таксони мікробів і пов'язані з ними молекулярні механізми можуть бути залучені в метаболізм глюкози, пов'язаний з ЦД2.

**Вісь «мікробіом-кишечник-мозок».** З'являється все більше свідчень того, що динамічні зміни мікробіоти кишечника людини можуть змінювати фізіологію і поведінку мозку. Дослідники виявили зміни в складі мікробіоти кишечника, пов'язані з декількома симптомами або захворюваннями, такими як біль, когнітивна дисфункція, аутизм, нейродегенеративні розлади і захворювання судин головного мозку [40]. Мікробіота людини різної локалізації сприяє двобічній передачі сигналів мозок-кишечник через гуморальні, нервові і імунологічні шляхи. Відомо, що центральна нервова система бере участь у регуляції моторики і секреції кишечника, а також, в гегуляції імунітету слизових оболонок через нейронно-гліально-епітеліальний шлях і вісцеральні нерви, що сприяє зміні мікросередовища кишечника [41]. З одного боку, у регуляції якісно-кількісного складу мікрофлори кишечника відіграють як зовнішні фактори, такі як харчові звички, спосіб життя, наявність власних специфічних інфекції і ранній вплив мікробіоти оточуючого середовища, так і внутрішні чинники, такі як генетичні детермінанти, метаболіти, імунітет і гормони. З іншого - бактерії реагують на ці зміни, виробляючи нейротрансмітери і нейромодулятори в кишечнику, які впливають на централь ну нервову систему господаря. До цих хімічнихі речовин відносяться: бактеріальний холін, триптофан, коротколанцюгові жирні кислоти і гормони, що вивільняються з кишечника, а також, грелін і лептин. В таблиці 5 представлено, у загальному вигляді, зв’язок між порушенням роботи головного мозку і відповідними змінами у складі мікробіоти кишечника, що свідчить про чіткий зв'язок між мікробіотою кишеччника і фізіологією господаря [30].

***Таблиця 5***

**Взаємозв’язок порушень роботи мозку зі зміною**

**мікробіоти кишечника [30]**

|  |  |
| --- | --- |
| **Розлади мозку** | **Дисбактеріоз** |
| Стрес і депресія | *↑ Faecalibacterium, Alistipes, Ruminococcus, Campylobacter jejuni, Firmicutes; ↓ Bacteroidetes* |
| Біль і мігрень | ↑ *H.pylori* ; дисбіоз |
| Розлади аутичного спектру | ↓*Faecalibacterium* spр., *Bifidobacteria* spр, *Akkermansia muciniphila*; ↑*Lactobacillus, Bacteroides, Prevotella,  Alistipes*; зміна кількості *Fusobacteria, Verrucomicrobia, Firmicutes/Bacteroides* |
| Хвороба Паркінсона | ↑*H.pylori , E.coli, Ralstonia, Oscillospira, Bacteroides; ↓ Prevotellaceae, Blautia, Coprococcus, Roseburia* |
| Хвороба Альцгеймера | Хронічна інфекція *H.pylori* ; ↑*E.coli, Salmonella* spp, *Pseudomonas fluorescens, Klebsiella pneumonia, Staphylococcus aureus, Bacillus subtills, Streptomyces coelicolor*; інфекція *Chlamydia pneumoniae* |
| Аміотрофічний латеральний склероз | Зменшення рівня бутиратпродукуючих бактерій, включаючи *Butyrivibrio fibrisolvens, Escherichia coli, Oscillibacter, Anaerostipes,  Lachnospira*; |
| Розсіяний склероз | ↑ *Archaea, Psuedomonas, Haemophilus, Blautia, Dorea  Fusobacteria; ↓Bacteroidetes, Firmicutes, Parabacteroides, Adlercreutzia, Prevotella, Bacteroides, Clostridia* |
| Атеросклероз | *Lactobacillus rhamnosus, Neisseria polysaccharea, Acidovorax* spp. і *H.pylori* ; *Collinsella; Roseburia, Eubacterium* |
| Інсульт | ↑*Porphyromonas gingivalis*, Г-бактерії,*Enterobacter, Megasphaera, Oscillibacter; ↑Bacteroides, Prevotella, Faecalibacterium* |
| Продовження таблиці 5 | |
| Артеріовенозна мальформація | Г- бактерії |

**Мікробіота кишечника людини і вірусні інфекції. Коронавірус і мікробіом кишечника.** Мікробом кишечника в деякій мірі регулює захист господаря від вірусних інфекцій, включаючи респіраторні віруси, такі як вірус грипу. Це відбувається за рахунок активації імунних противірусних механізмів і запобігання надмірному запаленню.

Хоча дані про взаємодію між нормальною мікробіотою і вірусами обмежені, накопичення доказів з різними втручаннями в організм, такими як вплив антибіотиків і перенесення (трансплантація) мікробіоти, показали, що мікробіота підсилює противірусний імунітет (таблиця 6). Мікробіота модулює імунну систему, впливаючи на розвиток імунних клітин, таких як регуляторні Т-клітини і вроджені лімфоїдні клітини, які допомагають підтримувати гомеостаз кишечника і легенів [43].

***Таблиця 6***

**Роль та функції мікробіоти кишечника при противірусному**

**імунітеті людини [42]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Бактерії** | **Втручання** | **Мікробний фактор** | **Механізм впливу** |
| Коменсаль-на мікробіота | Вплив антибіотиків | Невідомий | Опосередкована запаленням міграція дендритних клітин і специфічне праймування CD8+ T-клітин; захист від вірусних інфекцій і посилення сигналів інтерферону у макрофагах. |
| Збільшена кількість видів Bacteriodes | Дієта з високим вмістом клітковини, вплив коротко-ланцюгових жирних кислот | Коротколанцю-гові жирні кислоти (бутират) | Посилення диференціації CD8+ T-клітин; збільшення генерації макрофагів зі зниженою здатністю продукувати CXCL1 в дихальних шляхах; зменшення рекрутування нейтрофілів, що призводить до ослаблення імунопатології легенів |
| *Clostridium orbiscindens* | Вплив антибіотиків | Дезамінотиро-зин | Посилення сигналізації інтерферону типу 1 в макрофагах |
| Продовження таблиці 6 | | | |
| *Lachnospiraceae* spp. (тип Firmicutes, клас Clostridia) | Дієта з високим вмістом клітковини, вплив коротколанцюгових жирних кислот, вплив антибіотиків | Коротколанцюгові жирні кислоти (ацетат) | GPR43-опосередковані та IFNAR-залежні реакції інтерферону бета у клітинах епітелію легенів. |

Ризик тяжких інфекцій COVID-19 найчастіше зустрічається у людей з високим кров'яним тиском, діабетом і ожирінням - станами, які пов'язані зі змінами в складі мікробіому кишечника. Це піднімає питання про те, яку роль відіграє мікробіом кишечника у визначенні тяжкості COVID-19.

У Нью-Йорку 5279 пацієнтів показали позитивний результат на COVID-19 в період з 1 березня по 8 квітня 2020 року. З них 22,6% страждали на діабет і 35,3% страждали на ожиріння [44]. SARS-CoV і SARS-CoV-2 мають 79,5% ідентичності нуклеотидної послідовності і використовують рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (AПФ2) для проникнення в клітини-господарі. Розподіл АПФ2 може визначати, як SARS-CoV-2 вражає дихальні шляхи і травний тракт.

Хоча коронавірус 2 важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) вражає тканини шлунково-кишкового тракту, мало що відомо про роль кишкових комменсальних мікрооргнізмів в сприйнятливості і тяжкості інфекції.

У пацієнтів з COVID-19 відбуваються значні зміни фекальних мікробних угрупувань в порівнянні з контрольною групою, які характеризуються збільшенням кількості умовно-патогенних мікроорганізмів і виснаженням корисних комменсалів під час госпіталізації та в усі моменти часу після госпіталізації. Виснажені симбіонти і дисбактеріоз кишечника зберігаються навіть після позбавлення від SARS-CoV-2 і респіраторних симптомів. Базова чисельність *Coprobacillus* (грампозитивний, облігатний анаеробний та нерухливий рід із сімейства Erysipelotrichidae, з одним відомим видом). Наявність у кишечнику таких мікроорганізмів, як *Clostridium ramnosum* і *Clostridium hathewayi* корелює з тяжкістю COVID-19. В ході госпіталізації у кишечнику хворих на COVID-19 булот виявлено такі мікроорганізми, як  *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* і *Bacteroides ovatus*, які пригнічують експресію АПФ2 і демонструють зворотню кореляцію із тяжкістю SARS-CoV-2 в зразках фекалій пацієнтів [45].

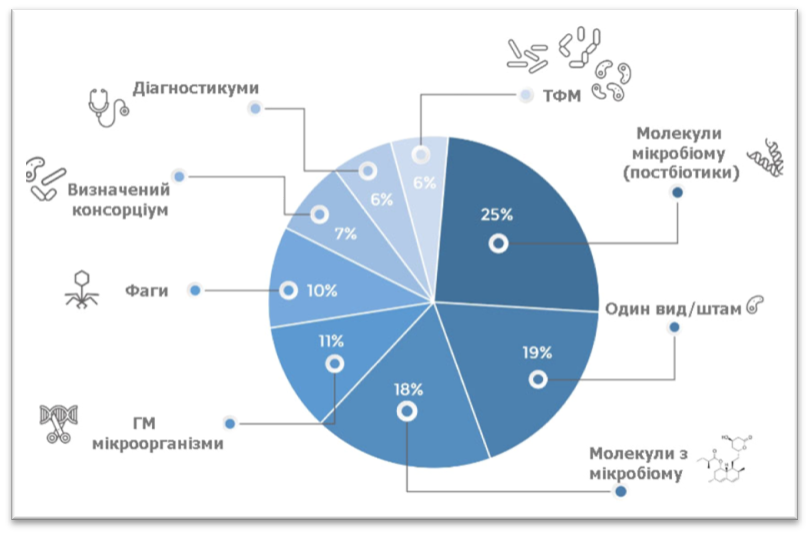
Дисбіотичний стан кишечника і запалення епітелію підвищують рівень АПФ2, рецептора клітинної поверхні, який відіграє ключову роль в гомеостазі харчових амінокислот, природженому імунітеті і мікробній екології кишечнику. АПФ2 є мішенню SARS-CoV-2 [46] і підвищений рівень АПФ2, виявлений у пацієнтів з вже існуючим прозапальним мікробіомом кишечника, створює умови, сприятливі для зараження коронавірусом [47], таким як SARS-CoV-2 епітелію кишечника, звідки він може поширюватися по тілу [48]. Це узгоджується з розвитком інфекцій шлунково-кишкового тракту і виявленням вірусної РНК в калі багатьох пацієнтів з COVID-19, в тому числі тих, чий респіраторний секрет за допомогою ПЛР виявився негативним [49].

Недавнє дослідження, проведене в Ухані, Китай, підтвердило зв'язок між складом мікробіома кишечника і схильністю здорових людей до COVID-19 [50]. Підвищені рівні мікроорганізмів видів *Lactobacillus* корелюють з більш високими рівнями протизапального IL-10 і покращують прогноз захворювання; підвищений рівень прозапальних бактерій, включаючи деякі види *Klebsiella*, *Streptococcus*, і *Ruminococcus gnavus* корелює з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів і тяжкістю захворювання. Хвороба Кавасакі - стан, подібний до мультисистемного запального синдрому у дітей, що все частіше реєструється як ускладнення у маленьких дітей з діагнозом COVID-19 [51] характеризується дисбіотичним мікробіомом кишечника з підвищеним рівнем видів *Streptococcus* і зниженим рівнем видів *Lactobacillus* у порівнянні зі здоровими дітьми [52]. Отже, викликані COVID-19 зміни в складі мікробіома кишечника можуть сприяти цьому ускладненню.

**Розробка та створення нових терапевтичних препаратів на основі мікробіомів людини.** Переважна більшість мікробіомних біотехнологій розробляється і базується в США, Канаді чи Європі. Однак, в останні часи все більша їх кількість розміщується в інших регіонах, таких як Китай, Південна Корея та Ізраїль. Розробники ліків на основі мікробіомних технологій вивчають практично всі можливі підходи до лікування та діагностики захворювань через мікробіом, використовуючи безліч різних технологій, які можна згрупувати, як показано на рисунку 8 [53].

Розглянемо (скорочено) запррпрновані технології.

***Трансплантація фекальної мікробіоти***. Це підхід викликає інтерес до лікування хвороб за допомогою мікробіому здорового донора і швидко розширився в перші часи використання [54]. Проте, різні нормативні вимоги, вимоги до безпеки зробили його другорядним в галузі: цю технологію використовують 6% компаній [55].



**Рис. 8. Біотехнології препаратів на основі мікробіому людини [54**]

***Визначений консорціум (угрупування) мікроорганізмів***. Ця технологія заснована на лікуванні пацієнта консорціумом кількох видів бактерій (зазвичай від двох і більше). У той час як деякі з цих технологій з'явилися в результаті подальшої обробки та удосконалення технології трансплантація фекальної мікрофлори, деякі інші були розроблені з раціональним урахуванням екологічних властивостей, метаболічних можливостей або інших характеристик мікробних угрупувань. З огляду на технічну складність цих конструкцій, тільки близько 7% біотехнологій дотримуються цієї стратегії для лікування хвороб.

***Один вид (штам).*** Згідно цієї технології, в організм вводять один вид мікроорганізму, щоб викликати позитивний ефект. Це - популярний підхід, якого дотримуються близько 20% програм. Більшість програм використовують націлений перехресний зв'язок між конкретним бактеріальним штамом і імунною системою для лікування запальних захворювань і раку (тобто, індивідуальний підхід).

***Фаги.*** Використання фагів для знищення бактерій і/або зміни складу мікробіому - це технологія, яку використовують близько 10% компаній. Найбільш очевидне застосування бактеріофагів - боротьба з інфекційними захворюваннями, і це дійсно та область, в якій задіяні більшість проектів.

***ГМО.*** В той час як метаболічні можливості мікроорганізмів практично безмежні і ще не повністю описані, деякі компанії створюють бактерії для перетворення їх в системи довгострокової доставки ліків або розширити або посилити їх метаболічну активність [56]. Через технічні і нормативні складності підходу тільки 11% компаній використовують ГМО в якості терапевтичних агентів.

***Продукти метаболізму мікробіому і постбіотики.*** Бактерії синтезують десятки тисяч різних, хімічно різноманітних речовин, більшість з яких на сьогодняшній день не ідентифіковані. Вважається, що багато з них мають значний фізіологічний ефект і, отже, можуть мати величезний фармакологічний потенціал [57,58]. Можливо, найбільш широко описувані хімічні речовини, синтезовані бактеріями, являють собою протимікробні препарати ферменти, і саме вони є основними для досліджень [59]. На сьогодні існує декілька досліджуваних ферментів, які спрямовані на розщеплення антибіотиків в кишечнику, які вводяться системно для запобігання впливу на мікробіом кишечника (тим самим запобігаючи шлунково-кишковим захворюванням, викликаним умовно-патогенними мікроорганізмами), а також інші ферменти в якості альтернативної терапії при деяких захворюваннях обміну речовин.

***Хімічні речовини з мікробіому кишечнику***. З більш глибоким розумінням метаболічної активності мікробіому і її зв'язку з фізіологією людини, спостерігається зростаюча тенденція до застосування зовнішніх хімічних речовин (в основному невеликих молекул) для зміни мікробної активності для лікування таких захворювань, як імунні стани, синдром подразненого кишечника і ожиріння [60]. Ця зростаюча категорія (біотехнологія), яку в даний час використовують майже 20% розробників мікробіомних ліків, проте, ймовірно, ця частка збільшиться в майбутньому.

**Висновки** 1. Мікробом кишечника людини привертає все більшу увагу медиків і дослідників за останні 15 років. Наведені дані свідчать про те, що швидкий розвиток досліджень мікробіому кишечника в останні роки пов'язаний не тільки з більш глибоким розумінням науковим співтовариством функції мікробіому, але і невіддільний від стратегічної підтримки кожної країни. Глобальні інвестиції в дослідження, пов'язані з мікробіомом людини, за останнє десятиліття перевищили 1,7 мільярда доларів. 2. В організмі людини переважаючими типами бактерій, що включають сотні родів і видів бактерій, є Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria і Proteobacteria. Популяція цих різних видів бактерій істотно відрізняються у різних людей, і бактеріальний склад, мабуть, в першу чергу залежить від різного середовища проживання та дієти. 3. Мікробіом кишечника лежить в основі здоров'я людини і пов'язаний з багатьма захворюваннями. В даний час дослідження кишкового мікробіому трансформуються від кореляції до причинно-наслідкового зв'язку, із подальшими вивченням механізмів, за допомогою яких мікробіом впливає на здоров'я господаря. 4. Мікробіом кишечника також може впливати на дію ліків і їхній метаболізм, впливаючи на імунну відповідь господаря та перебіг хвороби. 5. Крім відкриття патології і механізмів захворювання, дослідження мікробіома кишечника також сприяє розробці нових методів діагностики і терапевтичних втручань. 6. Аналізуючи захворювання, пов'язані з мікробіомом кишечника, таких як діарея, запальні захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, серцево-судинні захворювання, аутизм, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, важливо пам'ятати, що мікробіом кишечника один із аспектів хвороби, а тому не слід переоцінювати його важливість.

Список джерел

[1] Shreiner AB, Kao JY, Young VB The gut microbiome in health and in disease. // Curr Opin Gastroenterol . - 2015. - № 31(1). - РР. 69–75.

[2] Finlay, B. B. Are noncommunicable diseases communicable? // Science. – 2020. - № 80. – РР. 250- 251.

[3] O’Hara, A. M. & Shanahan, F. The gut flora as a forgotten organ. // EMBO. – 2016. - Rep.7, РР. 688–693.

[4] Li, D., Gao, C., Zhang, F. et al. Seven facts and five initiatives for gut microbiome research. // Protein Cell. -2020. - № 11, РР. 391–400.

[5] Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. // Front Microbiolю – 2015. - № 6. –РР. 1050.

[6] Sender, R., Fuchs, S. & Milo, R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. // Cell. – 2016. - № 164. - РР. 337–340.

[7] Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. Current understanding of the human microbiome. // Nature medicine. – 2018. -№ 24(4). –РР. 392–400.

[8] Rastelli, M. Cani, P. D., & Knauf, C. (2019). The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions. // Endocrine Reviews. -№ 40(5). РР. 1271–1284.

[9] Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. // Genome Med. – 2016. № 8. Р. 51.

[10] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. 2012. - № 486. Р. 207.

[11] Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J-Z, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. // BMC Microbiol. 2016. - № 16. Р. 90.

[12] Dekaboruah, E., Suryavanshi, M., Chettri, D. et al. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. // Arch Microbiol. 2020. № 202, рр. 2147–2167.

[13] Walter J, Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. // Annu Rev Microbiol. 2011. - № 65. РР. 411–29.

[14] Annick V. Hartstra, Kristien E.C. Bouter, Fredrik Bäckhed, Max Nieuwdorp // Diabetes Care  2015. - № 38 (1). РР. 159-165.

[15] Brito IL, Yilmaz S, Huang K, Xu L, Jupiter SD, Jenkins AP, et al. Mobile genes in the human microbiome are structured from global to individual scales. // Nature. 2016. № 535. РР. 435–9

[16] DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2015. – №112. РР. 11060–11065.

[17] Rinninella, Emanuele et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. // Microorganisms. 2019. - № 7, РР. 10-14.

[18] Paisse S, Valle C, Servant F, Courtney M, Burcelin R, Amar J, Lelouvier B. Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing. Transfusion. 2016

[19] Gupta, Vinod K et al. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. // Frontiers in microbiology. 2017. -№ 8 РР. 1162.

[20] Sankaranarayanan K., Ozga A. T., Warinner C., Tito R. Y., Obregon-Tito A. J., Xu J., et al.. Gut microbiome diversity among cheyenne and arapaho individuals from Western Oklahoma. // Curr. Biol. 2015. № 25, рр. 3161–3169.

[21] Rampelli S., Schnorr S. L., Consolandi C., Turroni S., Severgnini M., Peano P., et al.. Metagenome sequencing of the hadza hunter-gatherer gut microbiota. // Curr. Biol. 2015. - №25, рр. 1682–1693.

[22] Gomez A., Petrzelkova K. J., Burns M. B., Yeoman C. J., Amato K. R., Vlckova K., et al.. Gut microbiome of coexisting BaAka pygmies and bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns. // Cell Rep. 2016. - 14, рр. 2142–2153.

[23] Greenhill A. R., Tsuji H., Ogata K., Natsuhara K., Morita A., Soli K., et al. . (2015). Characterization of the gut microbiota of Papua New Guineans using reverse transcription quantitative PCR. PLoS ONE 10:e0117427.

[24] Morton E. R., Lynch J., Froment A., Lafosse S., Heyer E., Przeworski M., et al. . (2015). Variation in rural african gut microbiota is strongly correlated with colonization by entamoeba and subsistence. PLoS Genet. 11:e1005658.

[25] How ethnicity and geography affect your microbiome. // GUTXY. URL: https://www.gutxy.com/2019/10/17/how-ethnicity-and-geography-affect-your-microbiome/ (дата звернення: 15.10.2020).

[26] Harrison CA, Taren D. How poverty affects diet to shape the microbiota and chronic disease. // Nature reviews Immunology. 2018. - №18(4). РР. 279–87.

[27] Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, Shulman GI. Acetate mediates a microbiome-brain-beta-cell axis to promote metabolic syndrome. // Nature. 2016. 534(7606):213–7.

[28] De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, Serrazanetti DI, Di Cagno R, Ferrocino I, Lazzi C, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. // Gut. 2016. 65(11):1812–21.

[29] Li JM, Yu R, Zhang LP, Wen SY, Wang SJ, Zhang XY, Xu Q, Kong LD. Dietary fructose-induced gut dysbiosis promotes mouse hippocampal neuroinflammation: a benefit of short-chain fatty acids. // Microbiome. 2019. № 7(1). р. 98.

[30] Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K. et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. // J Neuroinflammation. 2020. № 17, р. 25.

[31] Duvallet, C., Gibbons, S.M., Gurry, T. et al. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. // Nat Commun. 2017. - № 8, р.1784.

[32] The future of microbiome research // News medical. Life science. URL: https://www.news-medical.net/news/20201026/The-Future-of-Microbiome-Research.aspx (дата звернення: 15.10.2020).

[33] Brennan CA, Garrett WS. Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer. // Annu Rev Microbiol. 2016 № 70. РР. 395–411.

[34] Shang F-M, Liu H-L. Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: a review. World J Gastrointest Oncol. 2018;10:71–81.

[35] Manzoor, S.S., Doedens, A. & Burns, M.B. The promise and challenge of cancer microbiome research. // Genome Biol. 2020. -№ 21, р. 131.

[36] R. Planas et al., GDP-l-fucose synthase is a CD4+ T cell–specific autoantigen in DRB3 patients with multiple sclerosis // Sci Transl Med. 2018. - №10: 4301.

[37 V.M. Rekdal et al., Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. // Science. 2019. - № 364: 6323.

[38] M. Zimmermann et al., Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. // Nature. 2019. - doi:10.1038/s41586-019-1291-3.

[39] Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. // EBioMedicine. 2020. -№ 51, р.102590.

[40] Tilg, H., Zmora, N., Adolph, T. E., & Elinav, E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. // Nature Reviews Immunology. 2019

[41] Winek K, Dirnagl U, Meisel A. The Gut Microbiome as Therapeutic target in central nervous system diseases: implications for stroke. // Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2016;13(4):762–74.

[42] Petra AI, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. // Clinical therapeutics. 2015. № 37(5):984–95.

[43] He Y, Wang J, Li F and Shi Y (2020) Main Clinical Features of COVID-19 and Potential Prognostic and Therapeutic Value of the Microbiota in SARS-CoV-2 Infections. // Front. Microbiol. № 11р.1302.

[44] Hepworth, M. R., Fung, T. C., Masur, S. H., Kelsen, J. R., Mcconnell, F. M., Dubrot, J., et al. (2015). Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4+ T cells. // Science 348, 1031–1035.

[45] Gut reaction: How the gut microbiome may inuence the severity of COVID-19 // URL: <https://medicalxpress.com/news/2020-06-gut-reactionmicrobiome-severity-covid-.html> (дата звернення 15.10. 2020)

[46] Tao Zuo, Fen Zhang, Grace C.Y. Lui, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. // Gastroenterology. 2020. № 159, Pages 944-955.

[47] Wang J, Zhao S, Liu M, Zhao Z, Xu Y, Wang P, Lin M, Xu Y, Huang B, Zuo X, Chen Z, Bai F, Cui J, Lew AM, Zhao J, Zhang Y, Luo H-B, Zhang Y. 2020. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. medRxiv

[48] Chan J-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, Yuen K-Y. 2020. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect 9:221–236.

[49] Zhou J, Li C, Zhao G, Chu H, Wang D, Yan HH-N, Poon VK-M, Wen L, Wong BH-Y, et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. Sci Adv 2017.3:eaao4966.

[50] Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. // Gastroenterology. 2020. 158:1831–1833.

[51] Gou W, Fu Y, Yue L, Chen G-D, Cai X, Shuai M, Xu F, Chen H, Zhu Y, Xiao M-L, Jiang Z, Miao Z, Xiao C, Shen B, Wu X, Zhao H, Ling W, Wang J, Chen Y-M, Guo T, Zheng J-S. 2020. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. medRxiv.

[52] Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, Nguyen EL, Barsh GR, Maskatia S, Mathew R. 2020. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. Hosp Pediatr 10:537–540.

[53] Esposito S, Polinori I, Rigante D. 2019. The gut microbiota-host partnership as a potential driver of Kawasaki syndrome. Front Pediatr 7:124.

[54] Cat, L. A. The decade of the microbiome. Forbes (2019).

[55] Stripling, J. & Rodriguez, M. Current evidence in delivery and therapeutic uses of fecal microbiota transplantation in human diseases-Clostridium difficile disease and beyond. Am. J. Med. Sci. 356, 424–432 (2018).

[56] Safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse events likely due to transmission of pathogenic organisms. // US Food and Drug Administration. URL: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse-events-likely (дата звернення 15.10. 2020).

[57] Sberro, H. et al. Large-Scale Analyses of Human Microbiomes Reveal Thousands of Small, Novel Genes. // Cell. 2019. № 178, рр.1245-1259.

[58] Wilmanski, T. et al. Blood metabolome predicts gut microbiome α-diversity in humans. // Nat. Biotechnol. 2019. № 37, рр.. 1217–1228.

[59] Turroni, S., Brigidi, P., Cavalli, A. & Candela, M. Microbiota–Host Transgenomic Metabolism, Bioactive Molecules from the Inside. // J. Med. Chem. 2018. № 61, рр.. 47–61.

[60] Wang, L., Ravichandran, V., Yin, Y., Yin, J. & Zhang, Y. Natural Products from Mammalian Gut Microbiota. // Trends Biotechnol. 2019.- № 37, рр..492–504.

[60] Visconti, A. et al. Interplay between the human gut microbiome and host metabolism. // Nat. Commun. 2019. -№ 10, р. 4505.