



19-я международная конференция
«Стандарты и инновационные технологии в эндоскопии пищеварительной системы»
с видеотрансляцией эндоскопических операций и образовательными курсами

Ярославль
26-29 июня 2019 г.

МИКРОБИОМ ЧЕЛОВЕКА

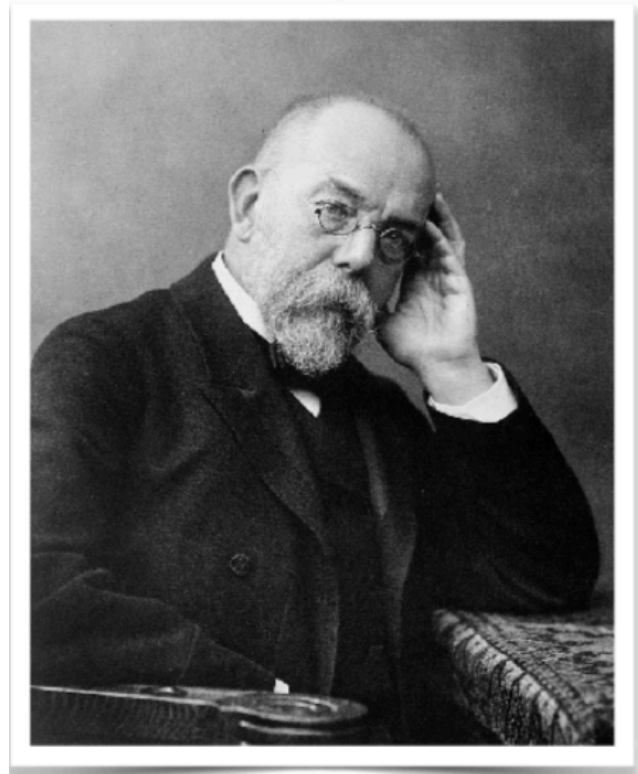
Майкл Хафнер (Michael.Haefner@me.com)

г. Больцано, Италия

Микробиом человека

- Воззрения на микрофлору менялись в зависимости от уровня ее познания
- Долгое время человечество относилось к бактериям, как к возбудителям опасных заболеваний

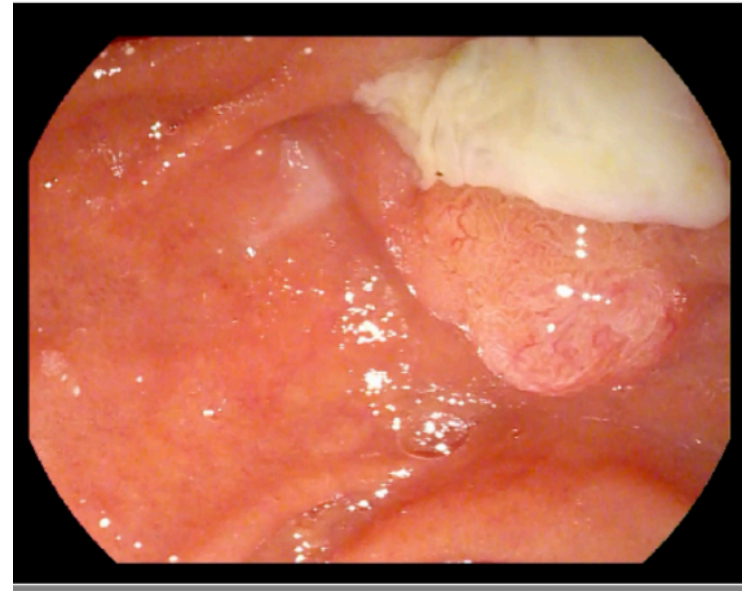
Robert Koch



Микробиом человека: уровни познания

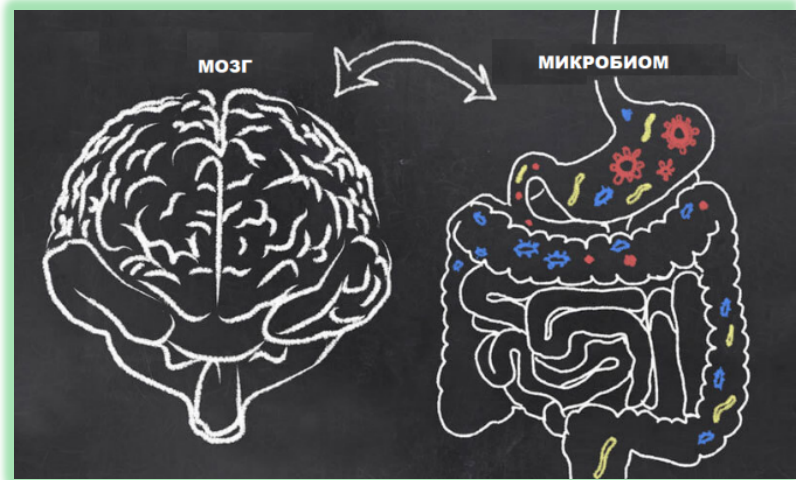
- Изучались отдельные микроорганизмы: бактерии, вирусы, грибы, черви, вызывающие заболевания
- Развивались противоэпидемические меры, учения о санитарии, асептике, антисептике
- Открытие и широкое внедрение антибиотиков

acute cholangitis



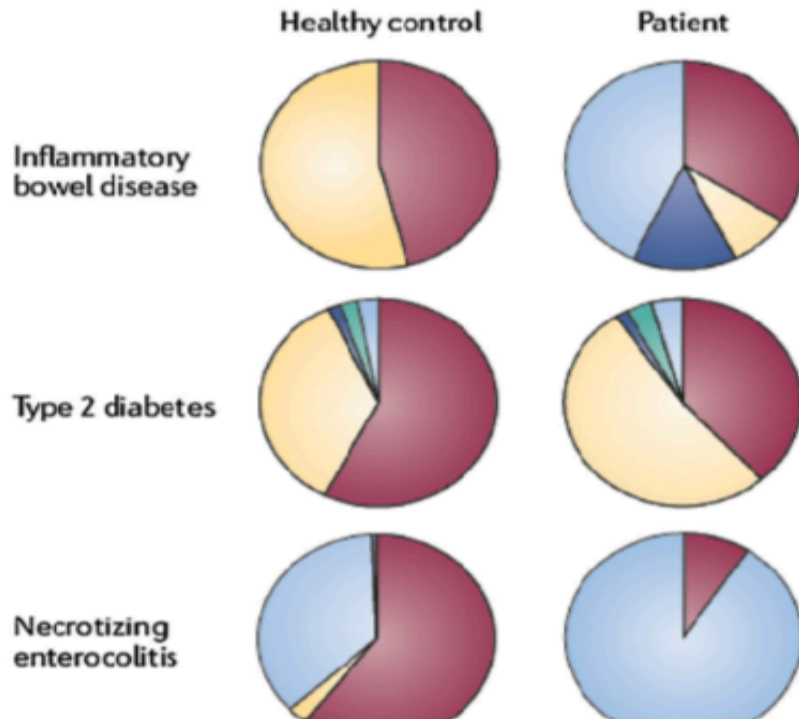
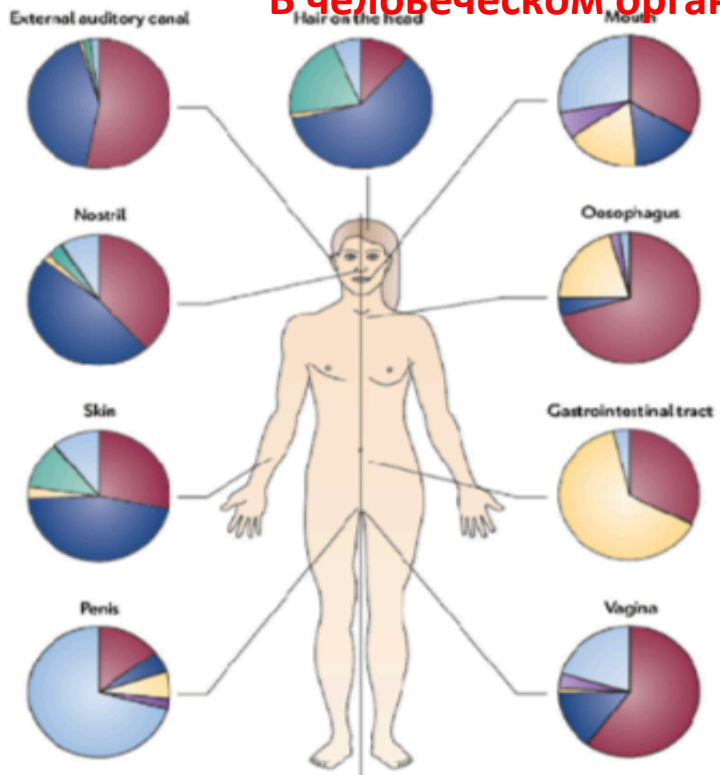
Микробиом человека: уровни познания

- Постепенно пришло понимание, что большинство бактерий в нашем организме безобидные: комменсалы
- Они могут существовать в организме хозяина, использовать его ресурсы, но не вызывать заболеваний



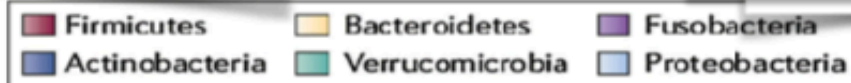
А возможно и приносить пользу?

В человеческом организме - 100 трлн микроорганизмов



Микробиом различных частей тела у здорового человека

Изменения микробиома при различных заболеваниях



Что такое микробиом?

- Микробиом- это сообщество всех микроорганизмов в пределах среды их обитания, продукты их метаболизма
- Микробиом- это и совокупность генетического материала микроорганизмов, их взаимоотношений внутри экологической ниши в определенный период времени



Микробиом ЖКТ

- Единый микробно-тканевой комплекс:
 - Микроколонии **бактерий**
 - **Грибы**
 - **Вирусы**
 - **Простейшие**
 - **Метаболиты**
 - **Слизь (муцин)**
 - **Эпителиальные клетки**
 - **Гликокаликс**
 - Клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки, клетки микроциркуляторного русла и др.)

Helicobacter pylori



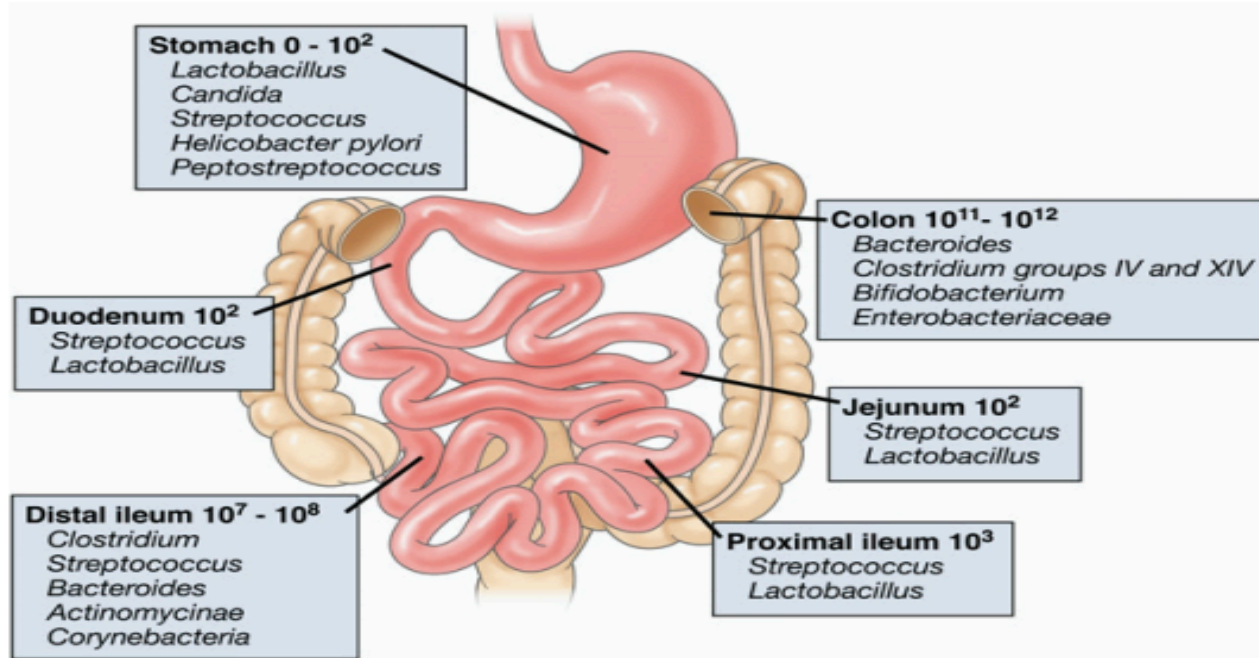
Что такое микробиота?

- Сообщество микроорганизмов, объединенных определенной средой обитания

Escherichia coli



Микробиота ЖКТ



В тонкой кишке : от 10^4 КОЕ в 1 г

В подвздошной: $10^7 - 10^8$ КОЕ в 1 г

В толстой кишке: $10^{13} - 10^{14}$ КОЕ в 1 г

Микробиота толстой кишки

- Микробиота толстой кишки является самой многочисленной, составляя 60% всей микробиоты организма
- 17 семейств, 45-50 родов и более 500-1000 видов бактерий!

Hawrelak J.A., Myers S.P. The causes of intestinal dysbiosis: a review // Altern. Med. Rev. 2004. Vol. 9. №2. P.180–197.

2. Frank D.N. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. National Academy of Sciences. 2007. Vol. 104. №34. P.13780–13785.

3. Sender R. et al. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // PLOS Biol. Blackwell Publishing company. 2016. Vol. 14. №8. P.e1002533.

Что такое метагеном?

- совокупная «мощность» генетического набора, метаболических функций сообщества микроорганизмов
- Метагеном- мера функциональной активности микробиоты
- Метагеном изучается наукой «метагеномикой»



Метагеном

- суммарное содержание генетической информации микробов, обитающих в организме человека
- В кишечных бактериях примерно в 150 раз больше генов, чем у человека

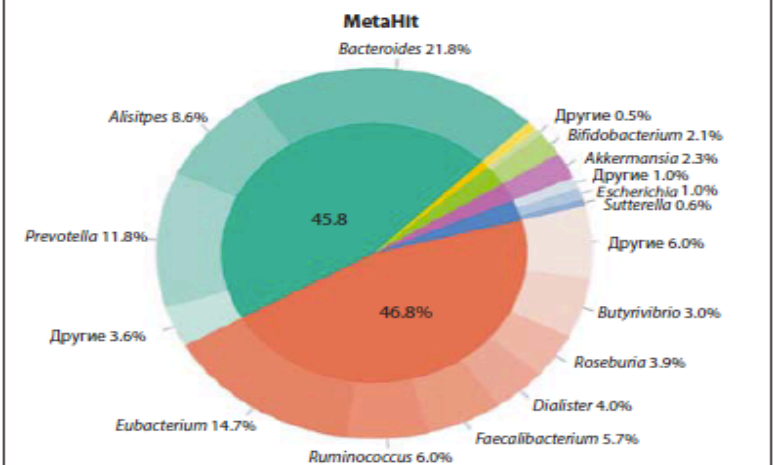
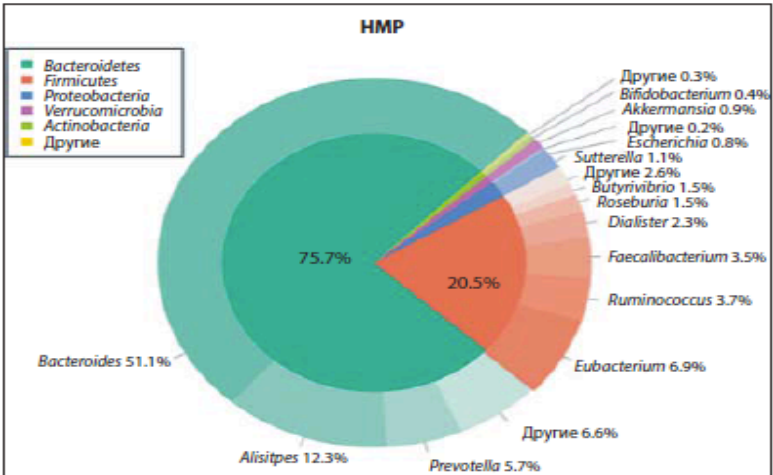
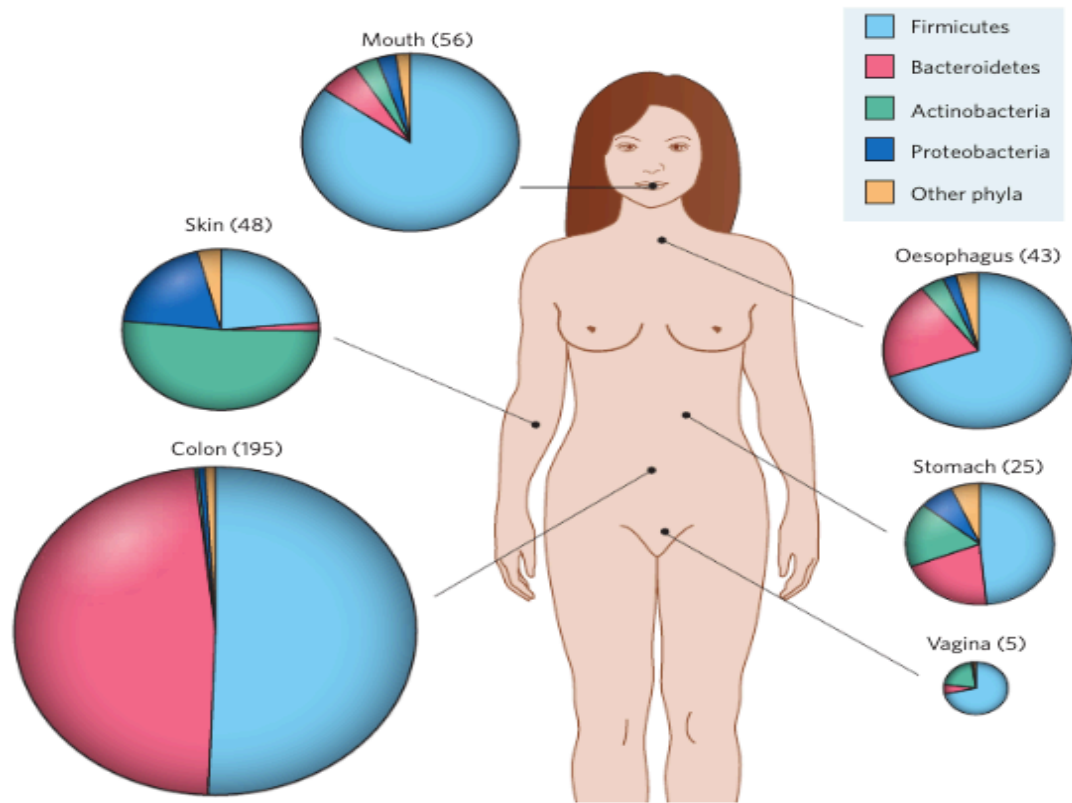


Рис. 1. Сравнение качественного состава кишечной микробиоты по данным проектов исследования микробиоты здоровой американской (HMP) и европейской (MetaHit) популяции. По Arora T. & VKckhed F. (12)

По данным исследования американской Human Microbiome Project (HMP) и европейской Metagenomics of human intestinal tract (MetaHit)

К настоящему времени из ЖКТ человека выделено **2172** вида микроорганизмов, которые были классифицированы на 12 таксономических видов, из которых 93,5% принадлежали к **Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria** и **Bacteroidetes**

Кишечная микрофлора представлена двумя преобладающими типами бактерий: **Bacteroidetes** и **Firmicutes**



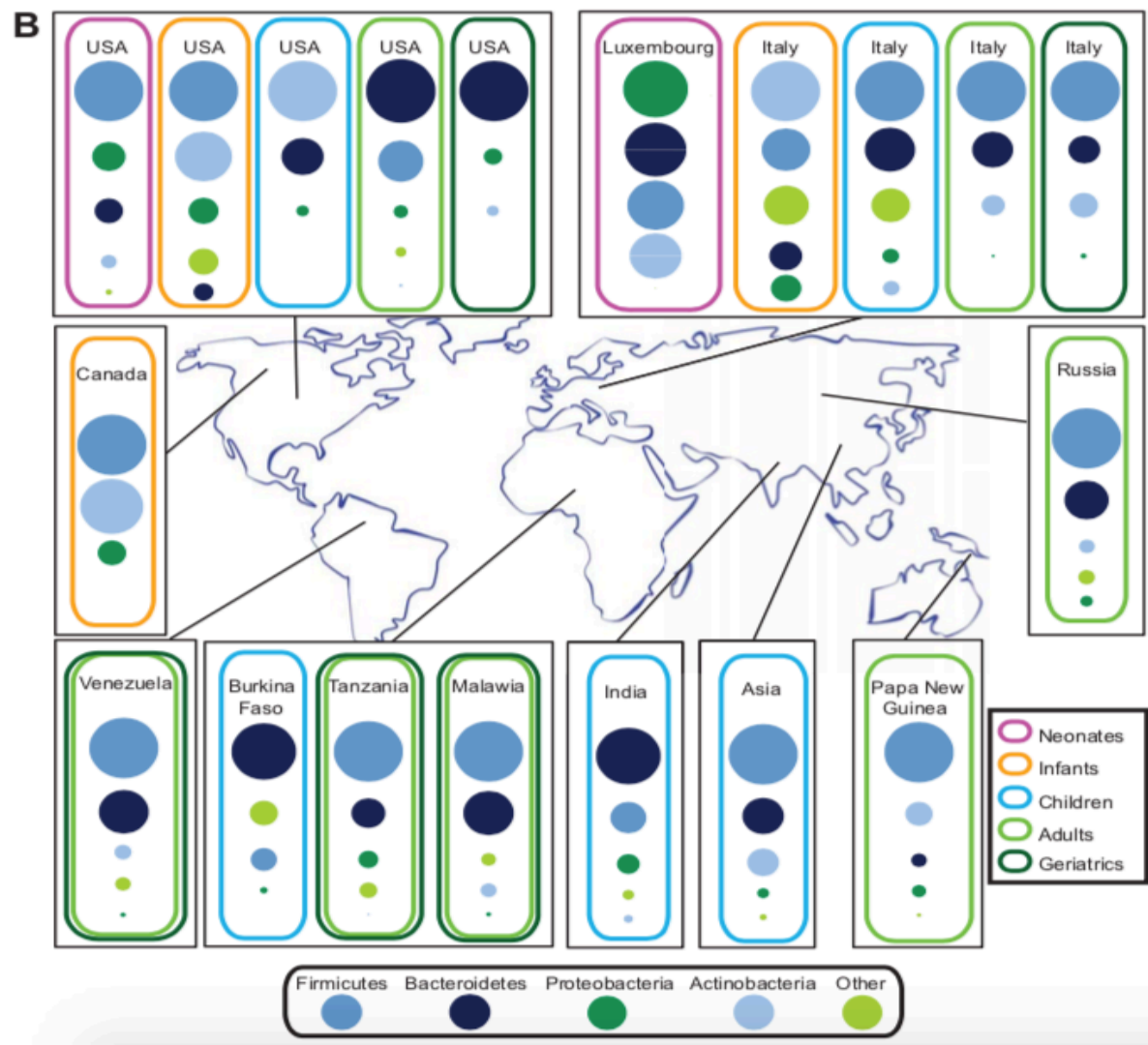
Bacteroides (грамнегативные бактерии, принадлежащие к почти 20 родам)

Firmicutes (грамположительные бактерии, принадлежащие к более, чем 200 родам)

Отношение анаэробов к аэробам в норме постоянно: 10: 1

Известно, что более 90% кишечных бактерий у здоровых лиц представлены двумя типами (phyla) — **Bacteroides** и **Firmicutes**, и подавляющее большинство человеческой популяции имеет схожие пропорции каждого из этих типов

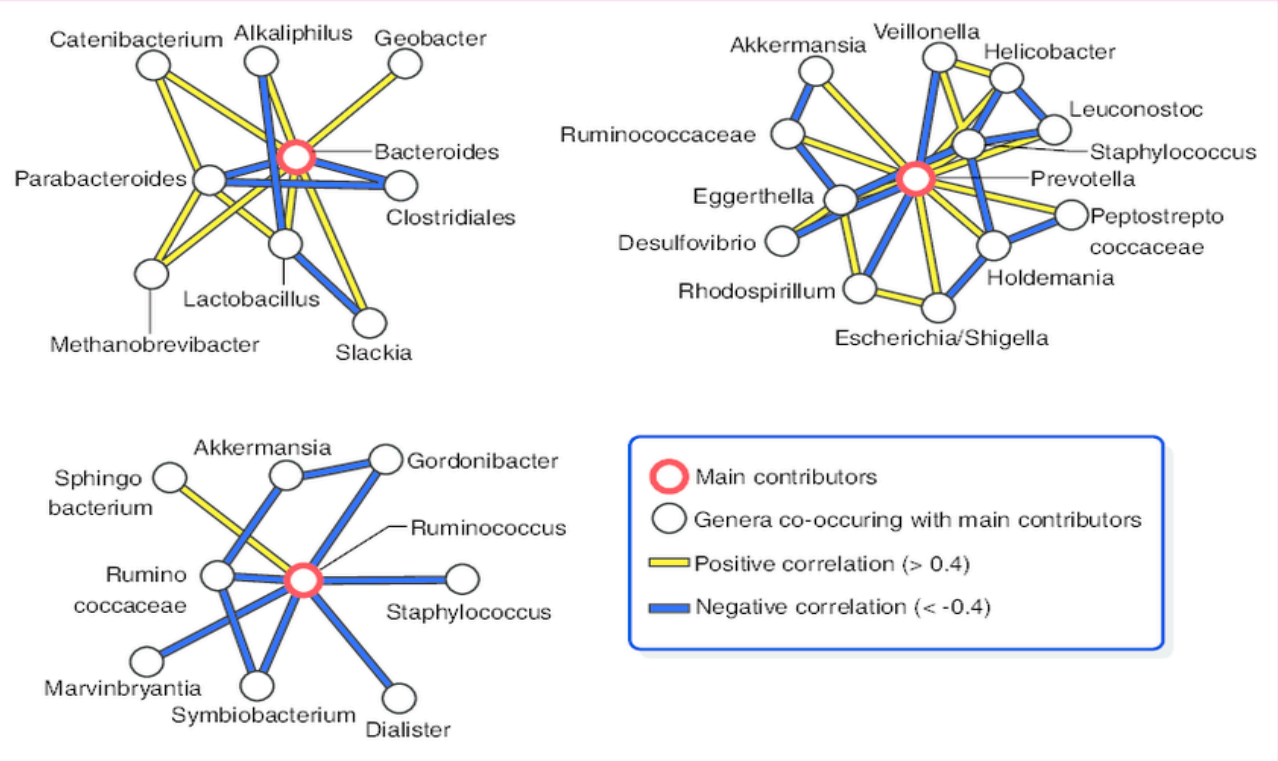
The 'healthy' gastrointestinal tract microbiome across geographies



K. Greenhalgh, K. M. Meyer, K. M. Aagaard and P. Wilmes *Environmental Microbiology Reports* published by Society for Applied Microbiology and John Wiley & Sons Ltd., *Environmental Microbiology*, 18

Энтеротипы

Несмотря на огромное разнообразие микроорганизмов в кишечнике однозначно имеется преобладание одного из семейств бактерий



- Пища, богатая белком и животными жирами, ассоциирует с энтеротипом *Bacteroides*
- Превалирование в рационе углеводов и простых сахаров — с энтеротипом *Prevotella*

Состав микробиоты

Облигатная -90%	Сопутствующая -10% Условно-патогенная флора	Транзиторная-менее 1%
<ul style="list-style-type: none">• бифидобактерии (Bifidobacterium)• пропионовокислые бактерии (Propionibacterium)• бактероиды (Bacteroides)• лактобактерии (Lactobacillus)	<ul style="list-style-type: none">• эшерихии (кишечные палочки – Escherichia)• энтерококки (Enterococcus)• фузобактерии (Fusobacterium)• пептострептококки (Peptostreptococcus)• клостридии (Clostridium)• эубактерии (Eubacterium) и др	<p>Транзиторная микрофлора (Citrobacter, Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Morganella, Serratia, Hafnia, Kluyvera, Staphylococcus, Pseudomonas, Bacillus, дрожжи и дрожжеподобные грибы и др.)</p> <p>в основном, состоит из особей, занесенных извне</p>

И

Микробиота

Мукозная (пристеночная)

- микробно-тканевой комплекс - микроколонии бактерий и их метаболиты, эпителиальные клетки, муцин бокаловидных клеток, фибробласты, иммунные

80% новых таксонов, выявленных при молекулярно-генетическом исследовании, относятся к некультивируемым микроорганизмам

Просветная

- не взаимодействует со слизистой оболочкой. Субстратом для её жизнедеятельности является

Облигатные анаэробы (бифидобактерии, бактероиды, пропионовокислые бактерии и др.) занимают нишу в непосредственном контакте с эпителием, далее располагаются аэротолерантные анаэробы (лактобациллы и др.), еще выше — факультативные анаэробы, а затем — аэробы. Просветная микрофлора является наиболее изменчивой и чувствительной к различным экзогенным воздействиям



Трофическая (пищеварительная)

- Ферменты бактерий расщепляют непереваренные углеводы с образованием КЦЖК (уксусной, пропионовой, масляной)
- КЦЖК: энергетический субстрат для колоноцитов, противовоспалительное действие, противоопухолевое действие, стимуляция моторики толстой кишки, стимуляция дифференцировки и пролиферации колоноцитов

*Cockburn DW, Koropatkin NM. J Mol Biol 2016;428:3230-52. doi:10.1016/j.jmb.2016.06.021.

**Wong JM, de Souza R, Kendall CW, et al. J Clin Gastroenterol 2006;40:235- 43doi:10.1097/00004836-200603000-00015.

Функции микробиоты

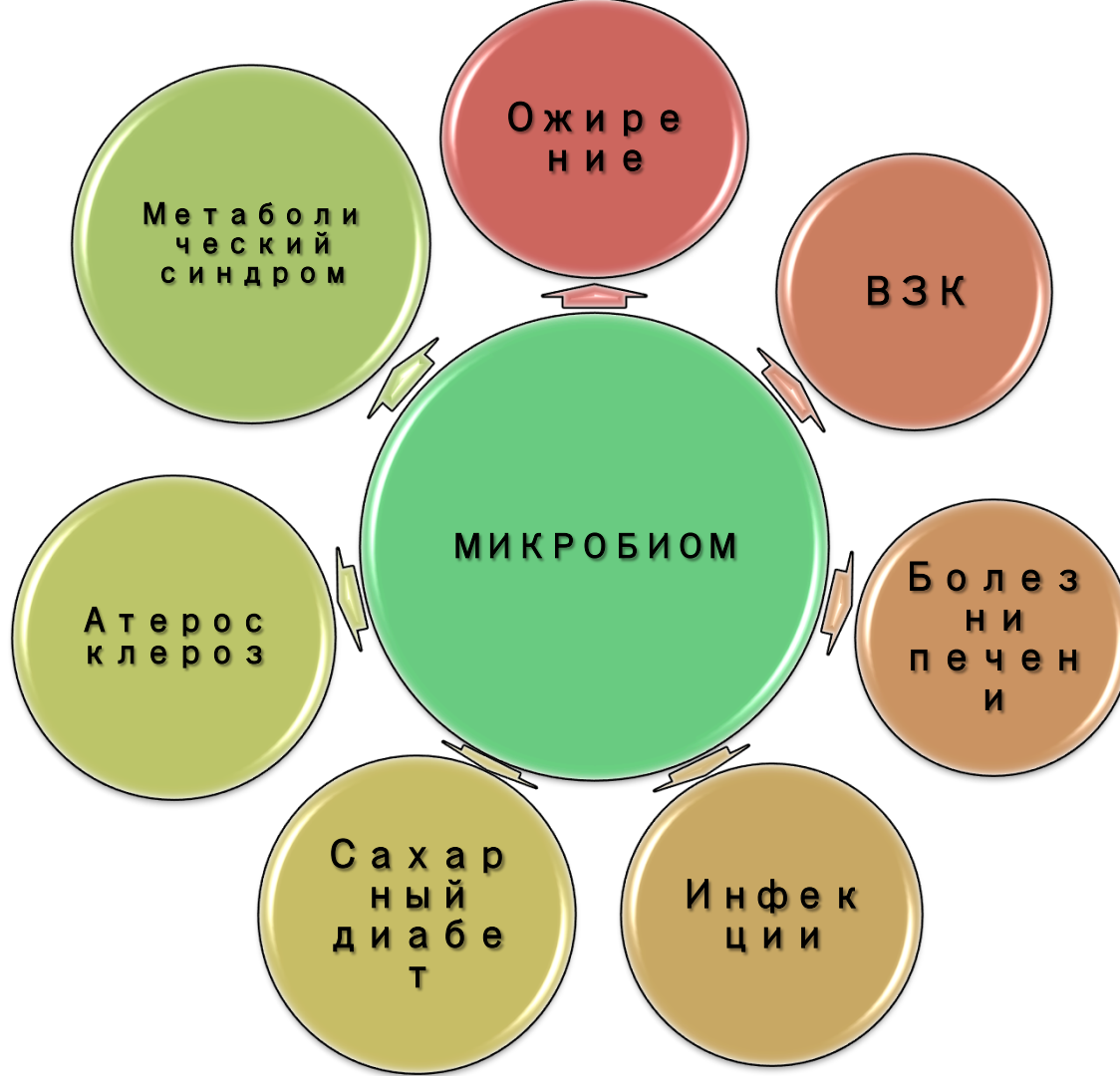
- продукция ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов
- продукция биологически активных соединений (аминокислоты, пептиды, гормоны, жирные кислоты, витамины В и К)
- детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов преимущественно за счет гидролитических и восстановительных реакций
- Иммуногенная и иммуномодулирующая функция функция
- участие в обмене желчных кислот: образование вторичных желчных кислот

Создание колонизационной резистентности

- Сопротивляемость, устойчивость к заселению посторонней микрофлорой
- Обеспечивается способностью представителей нормальной микрофлоры адгезироваться на эпителии слизистой оболочки кишечника, образуя на ней пристеночный слой и тем самым препятствуя прикреплению патогенных и условно-патогенных возбудителей инфекционных заболеваний

Человек и микробиом

- В организме человека наблюдается **симбиоз** – взаимовыгодное существование с микроорганизмами
- Человек вместе с живущими в его кишечнике генетически совместимыми микроорганизмами представляет единый **«суперорганизм»** с организованной работой ферментов, кодируемых не только геномом собственно человека, но и геномами всех симбиотических микроорганизмов
- Нарушение слаженного взаимодействия хозяин-микробиота приводит к развитию серьезных заболеваний



Человеческий супраорганизм можно рассматривать с позиций двух его составляющих

1. относительно стабильный наследуемый человеческий генный пул, обычно устойчивый в течение жизни человека
2. некое облако меняющегося генного пула, создаваемого резистентной микробиотой, приобретаемой после рождения, состав которой **меняется в зависимости от времени, пространства, здоровья и гормонального статуса**

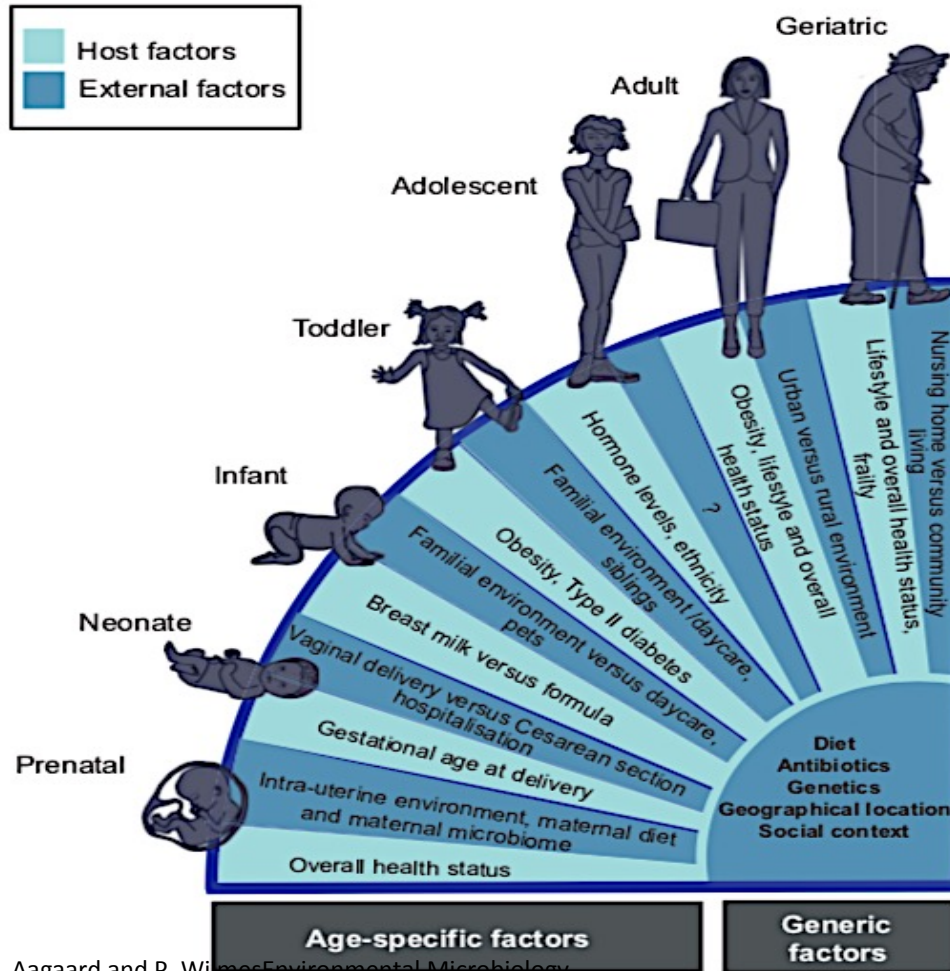


Fig. 2. Factors which influence the gastrointestinal tract microbiome according to different life stages.

Методы коррекции микробиома

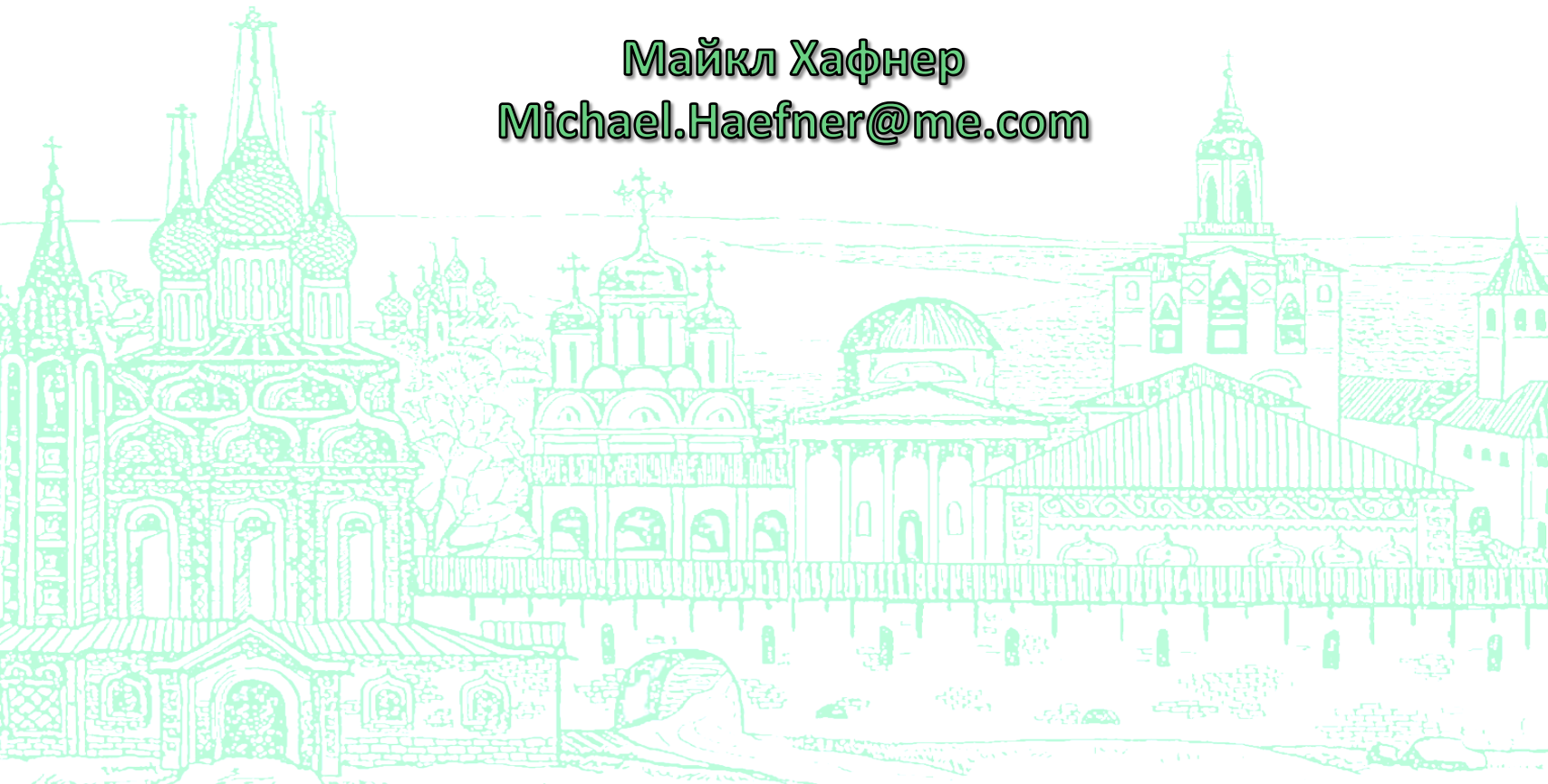
- Антибиотики (при СИБР)
- Пробиотики
- Пребиотики
- Синбиотики
- Фекальная трансплантация
- Диета (низкое содержание FODMAP)

Заключение

- Микробиом –это микроорганизмы (бактерии, вирусы, грибы) в среде их обитания
- Микробиом оказывает колоссальное влияние на функционирование организма хозяина (регулирование функций иммунной системы, метаболизм и синтез веществ, переваривание нутриентов и др)
- Микробиота взаимодействует с организмом хозяина на симбиотических (взаимовыгодных) условиях
- Микробиота может страдать при заболеваниях макроорганизма
- Дисбиоз может приводить к нарушению функционирования макроорганизма
- Наше понимание процессов, происходящих на уровне микробиома находится **на зачаточном уровне**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Майкл Хафнер
Michael.Haefner@me.com



2019

Ярославль
26-29 июня 2019 г.