

ЕВОЛЮЦІЯ ПАТОГЕННОГО МІКРОБІОМУ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королук

У людському організмі та на шкірі проживає близько 100 трильйонів мікробів, що перевищує кількість клітин людини у співвідношенні 1,3:1.

До складу кишкового мікробіому входить понад 1500 видів бактерій, вірусів, архей та еукаріотів, що сприяють різним фізіологічним функціям, зокрема розвитку імунітету, метаболізму поживних речовин і підтриманню загального здоров'я. Порушення мікробіому призводять до запалення й асоціюються з виникненням багатьох захворювань.

Першоджерелом кишкового мікробіому є материнський мікробіом, який передається вертикально впродовж перинатального періоду, визначаючи перших мікробних колонізаторів у немовляти. Передача від матері до дитини є важливим етапом у ранньому періоді життя, що визначає набуття мікробіому та відбувається по-різному в різних частинах тіла. На цей процес впливає безліч факторів, кожен з яких здатний змінювати мікробіом немовляти. Модуляція раннього кишкового мікробіому має суттєвий вплив на показники здоров'я. У цьому огляді розглядатимуться еволюція кишкового мікробіому та концепція патогенного мікробіому.

ВЕРТИКАЛЬНА ПЕРЕДАЧА МАТЕРИНСЬКОГО МІКРОБІОМУ

➤ Передача плацентарного мікробіому

Плацента відіграє життєво важливу роль у розвитку плода, відповідає за обмін поживних речовин, кисню та продуктів життєдіяльності між матір'ю та плодом. Традиційно плацента вважалася стерильним середовищем, вільним від мікроорганізмів. Наприклад, у дослідженні з використанням секвенування 18S рРНК не виявлено еукаріотичних сигналів у зразках плаценти жінок з несприятливими наслідками вагітності та здорових контрольних груп.

Проте за останні роки отримано докази, які суперечать догмі про стерильність плаценти. Існує два основні шляхи вертикальної передачі мікроорганізмів через плаценту: 1) гематогенний, коли мікроби перетинають плацентарний бар'єр і колонізують кишківник плода; 2) висхідний, коли мікроби із шийки матки, піхви або інших ділянок тіла піднімаються до матки. Зокрема, в різних органах плода та в плаценті виявлено мікробні сигнали; найпоширенішими були *Lactobacillus* і *Staphylococcus* (Rackaityte et al., 2020). В експерименті *in vitro* підтверджено, що на відміну від зовнішніх забруднень бактерійні антигени *in utero* індукують активацію Т-клітин пам'яті в брижових лімфатичних вузлах

плода (Mishra et al., 2021). Ці висновки натякають на існування життєздатних мікробів *in utero* та їхню здатність сприяти пренатальному розвитку плода.

Для докладнішого вивчення механізмів вертикальної передачі через плаценту потрібні подальші дослідження з використанням суворих асептичних методів і нових технологій для підвищення чутливості аналізу зразків з низьким умістом біомаси.

➤ Передача вагінального мікробіому

Вважається, що спосіб пологів відіграє вирішальну роль у ранній колонізації кишкового мікробіому. Під час вагінальних пологів новонароджений уперше стикається з вагінальним і кишковим мікробіомом матері. Дослідження показали, що материнський вагінальний мікробіом становив 16,3% від загального кишкового мікробіому немовляти в першу добу, чого не спостерігалось в немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину.

Дослідження, котрі вивчали передачу мікробіому під час пологів, дійшли єдиного висновку, що мікробна популяція вагінально народжених дітей демонструє різноманітний мікробіом, який складається з материнських вагінальних і кишкових бактерій з переважанням *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* та *Escherichia*. Натомість у немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину, виявлено вищу відносну кількість *Klebsiella*, *Clostridia*, *Enterobacter*, *Staphylococcus* та умовно патогенних мікробів, які потрапляють у кишківник зі шкіри матері й лікарняного середовища. Особливе значення в мікробіомі немовляти мають *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, які сприяють дозріванню імунної системи та відіграють безпосередню роль у розвитку й захисті від патогенних бактерій. У немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину, процес набування ключових бактерій затягується до 4 місяців.

Окрім того, у вагінально народжених дітей відрізняється персистенція бактерій. У них переважають *Lactobacillus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium*

longum і *Parabacteroides diastonis*, які є кращими колонізаторами кишківника, ніж тимчасові види *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus massiliensis*, *Staphylococcus hominis*, *Veillonella parvula*. Імовірно, вертикально перенесені бактерії краще адаптовані до кишкового середовища, а отже, мають конкурентну перевагу щодо персистенції в мікробіомі немовляти.

➤ **Передача мікробіому грудного молока**

Після родових шляхів грудне молоко є другим за поширеністю джерелом мікробів для вагінально народжених немовлят. З кишківника матері мікроби переміщуються до молочної залози; певний вплив під час грудного вигодовування також мають мікроби шкіри та ротової порожнини матері.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує виключно грудне вигодовування впродовж принаймні перших 6 місяців життя. Немовлята віком 1-6 місяців, які в середньому споживають 670 мл грудного молока на добу, отримують щодня до 700 тисяч бактерій, які колонізують кишківник. Грудне молоко має складний і динамічний склад, який задовольняє харчові потреби немовляти та містить певні біоактивні компоненти, як-от олігосахариди грудного молока (ОГМ), антитіла, імунні клітини, протимікробні білки, цитокіни, пептиди та лактоферин, які зміцнюють імунну систему й забезпечують захист. Попередні дослідження показали, що немовлята, які не перебувають на грудному вигодовуванні, мають значно вищий ризик шлунково-кишкових і респіраторних інфекцій, atopії та хронічних захворювань, що підтверджує протимікробні й імунорегуляторні властивості грудного молока та бактерій, які в ньому містяться.

Отже, грудне молоко становить значну частину кишкового мікробіому немовляти впродовж 1-го року життя. Використовуючи аналіз на рівні штамів і метагеномне секвенування, декілька досліджень виявили спільні бактерійні штами між зразками материнського молока чи калу та зразками калу немовлят, зокрема *Bifidobacterium breve* та *Bifidobacterium longum*. Попри невеликі розміри вибірок і відсутність негативних контролів у деяких дослідженнях, узгодженість результатів підтверджує зв'язок між грудним молоком і розвитком кишкового мікробіому немовлят.

У більшому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 107 пар матерів і немовлят виявлено, що бактерійні спільноти грудного молока значуще корелюють з мікробіомом кишківника немовлят упродовж перших 4 місяців життя. Порівняно з немовлятами на штучному вигодовуванні в зразках калу немовлят на грудному вигодовуванні виявляли вищі кількість і різноманітність

біфідобактерій, лактобактерій і стафілококів, які домінували в молоці їхніх матерів. Кількість спільних мікробів і бактерійне різноманіття дозалежно збільшувалися з часткою споживання грудного молока. Також встановлено, що резистом кишкового мікробіому кожної дитини більш схожий на материнський мікробіом, аніж на мікробіом інших жінок.

Це доводить, що грудне молоко підтримує ріст мікроорганізмів у кишківнику немовляти та виступає потенційним місцем передачі мікробів між матерями й немовлятами. Проте дані щодо частки спільних мікробів слід інтерпретувати з обережністю, оскільки поки що не з'ясовано, чи можуть бактерійні спільноти зі зразків калу немовлят походити з інших джерел, аніж грудне молоко. Основним обмеженням проведених досліджень була таксономічна роздільна здатність, яка ідентифікувала бактерії на рівні роду або виду, котрі можуть траплятися на різних ділянках тіла. Крім того, більшість досліджень охоплювали невелику кількість пар «мати – немовля» й обмежене культивування цільових мікробів. Подолати ці обмеження допоможуть подальші дослідження з більшими розмірами вибірки й аналізом на рівні штамів.

➤ **Інші потенційні джерела передачі**

Іншими потенційними джерелами вертикальної передачі є ротова порожнина та шкіра матері. Відносна кількість спільних видів у ротовій порожнині та на шкірі становила приблизно 7 і 5% мікробіому немовляти відповідно. Вказані джерела переважали впродовж перших 3 днів життя, але з часом зменшувалися. Отже, це тимчасові колонізатори кишківника; їхню роль у подальшому житті ще належить з'ясувати.

РОЗВИТОК КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ ВІД 0 ДО 6 МІСЯЦІВ

Протягом 24 годин після народження фекальному мікробіому немовляти притаманна значна різноманітність видів унаслідок швидкого припливу нових мікробів з різних джерел. Надалі різноманітність і багатство видів швидко зменшуються внаслідок втрати або заміни непридатних і погано адаптованих мікробів. У першу добу переважають *Clostridium innocuum*, *Streptococcus parasanguinis*, *Prevotella melanionica*, *Alistipes putredinis* і *Haemophilus parainfluenzae*. Така модель указує на стохастичний приплив видів з подальшим устанавленням основного складу видів, які стабільно зберігаються в кишківнику. Результати дослідження 117 зразків калу виявили, що найвищу специфічність до кишківника новонародженого

мають роди *Klebsiella* й *Escherichia*. Прикметно, що ці таксони є факультативними анаеробами, притаманними травному тракту новонароджених, кишківник яких після народження є переважно аеробним.

Упродовж кількох тижнів після народження середовище травного тракту стає анаеробним, що сприяє колонізації облигатних анаеробів: *Bifidobacterium*, *Clostridium* і *Bacteroides*. На цьому етапі основним джерелом харчування немовляти є грудне молоко, що сприяє розмноженню в кишківнику певних мікробів, як-от *Bifidobacterium*, які вибірково метаболізують ОГМ. Це забезпечує *Bifidobacterium* джерелом поживних речовин, недоступним для інших колонізаторів, включно з потенційними патогенами. *Bifidobacterium* та ОГМ діють синергічно, забезпечуючи оптимальний захист немовляти завдяки імунотропній дії, яка запобігає прикріпленню патогенів, пригнічує запалення та сприяє розвитку імунітету. Через 1-2 тижні після народження *Bifidobacterium* є домінуючою бактерією в здорових, вагінально народжених доношених дітей на грудному вигодовуванні.

Однак у віці 4-6 місяців з відлученням від грудей і після додавання твердої їжі до раціону немовляти кількість біфідобактерій знижується. Натомість збільшується кількість *Bacteroides* і *Clostridiales*, що асоціюється зі збільшенням функціональної здатності мікробіому, зокрема розщеплення складних цукрів, крохмалю та біосинтезу вітамінів. Такі зміни пояснюються модифікацією раціону, в якому переважають різні полісахариди, котрі погано перетравлюються незрілою травною системою. Після припинення грудного вигодовування α -різноманітність і склад кишкового мікробіому немовлят дозрівають до 5 років, поступово набуваючи структури, притаманної дорослим.

Слід зазначити, що склад кишкової мікрофлори має певні географічні особливості. Наприклад, у Китаї домінуючим типом бактерій у немовлят до 3 місяців були протеобактерії, зокрема ентеробактерії. На Заході домінуючими родами кишкового мікробіому були актинобактерії, особливо біфідобактерії, з меншим бактерійним різноманіттям порівняно з немовлятами в країнах, що розвиваються. У Пакистані та Китаї ентеробактерії були присутні протягом перших тижнів життя, тоді як у Швеції їх виявляли аж до 6 місяців. Імовірно, різниця у швидкості засвоєння та профілях кишкового мікробіому зумовлена багатьма чинниками, включно з генетикою господаря, рівнем санітарії, відмінностями мікробного складу ґрунту та шкіри матерів і вищими показниками вигодовування сумішами в країнах з високим рівнем доходу. Отже, регіональні

особливості зумовлюють індивідуальні особливості складу мікробіому немовлят. У віці 5 років мікробіом дитини практично розвинений і виконує функції «дорослого» мікробіому.

СКЛАД І ФУНКЦІЇ РОЗВИНЕНОГО МІКРОБІОМУ

У здорової дорослої людини кишковий мікробіом представлений переважно типами *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* та *Verrucomicrobia*. Кишковий мікробіом дорослої людини містить у 150 разів більший набір генів, аніж геном людини. Завдяки симбіотичній взаємодії зі структурами господаря кишковий мікробіом бере участь у важливих метаболічних та імунологічних процесах: травлення поживних речовин і ліків, синтез вітамінів, імунотропна дія для підтримання гомеостазу (рис.).

Проте специфічний склад кишкового мікробіому в здорових людей доволі варіабельний. Із цього погляду важливо не тільки визначити кількість конкретних видів мікробів, а й розуміти функціональну здатність мікробіому. Загалом здоровий мікробіом демонструє різноманітність, стабільність і здатність до метаболічних функцій. Багатший і різноманітніший мікробіом є стійкішим до зовнішніх загроз і забезпечує підтримання рівноваги. Крім того, здоровий і функціональний мікробіом сприяє конкурентному виключенню, запобігаючи надмірному росту патогенних бактерій.

МІКРОБІОМ ТА ІМУНІТЕТ ГОСПОДАРЯ

Мікробіом відіграє важливу роль в імунітеті господаря. Початковою лінією захисту є кишковий епітеліальний бар'єр, який через слизовий шар захищає господаря від мікробів у просвіті кишківника. Мікробіом допомагає підтримувати толерантність до корисних коменсальних бактерій, запобігаючи надмірному росту патогенних штамів, а також спонукає імунну систему господаря синтезувати протимікробні білки та стимулювати експресію місцевих імунотропних білків (Ig), зокрема секреторного IgA.

Також мікробіом сприяє дозріванню вроджених і адаптивних імунних відповідей. Він керує розвитком лімфоїдних тканин та імунних клітин, впливаючи на рух нейтрофілів і поділ Т-клітин, особливо регуляторних Т-клітин (Treg), запобігаючи аномальним запальним реакціям. У здоровому кишківнику клітини вродженого імунітету (макрофаги, дендритні клітини) захоплюють антигени з просвіту кишки та підтримують толерантність, активуючи Treg, а не ініціюючи прозапальний стан. Окрім того,

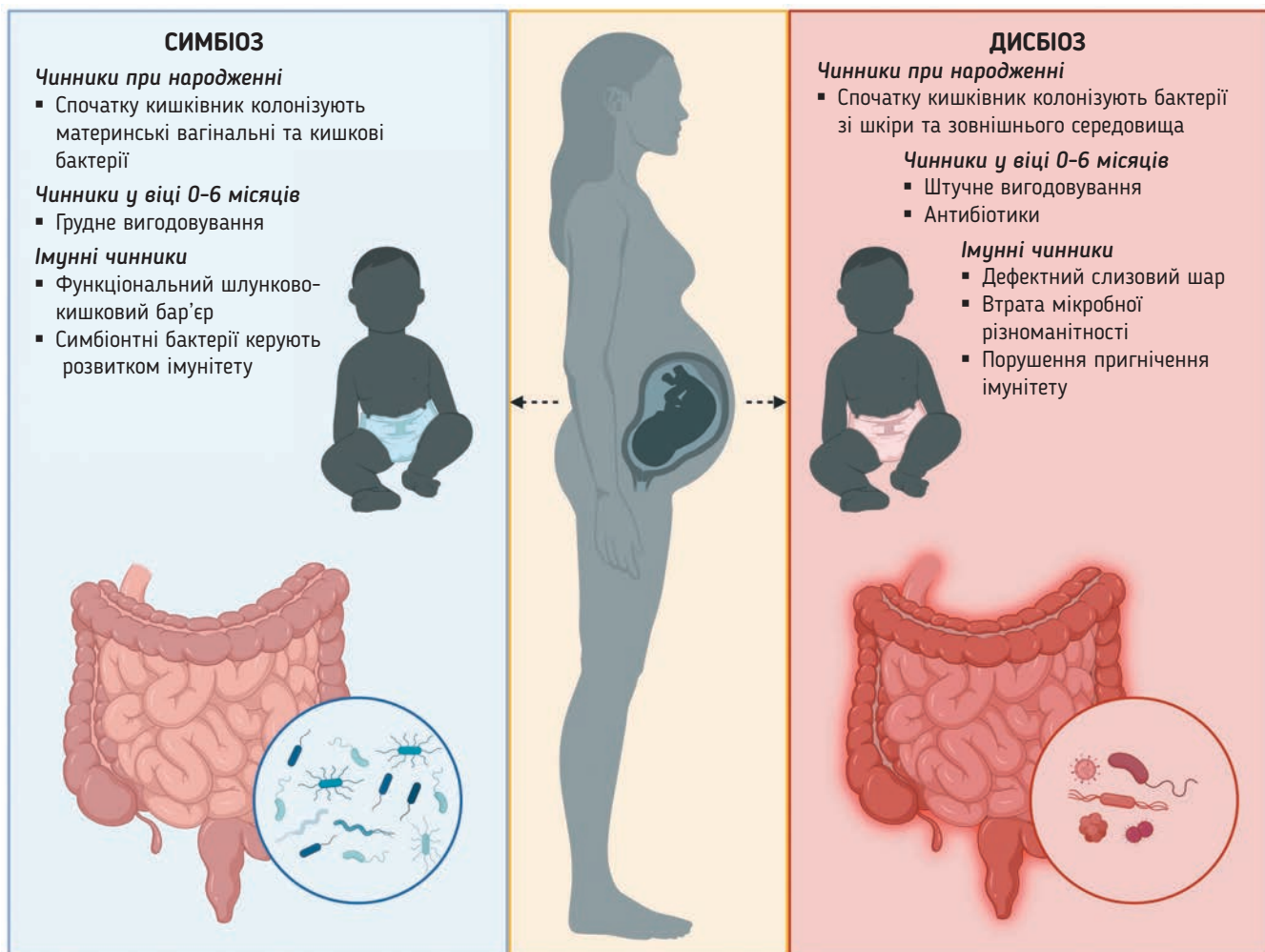


Рис. «Нормальний» і «патологічний» мікробіоти

клітини вродженого імунітету мігрують до лімфоїдних тканин, щоб керувати адаптивними реакціями. У безмікробних мишей з відсутнім бактерійним впливом виявлено порушення розвитку Treg і асоційованої з кишківником лімфоїдної тканини, а також зниження кількості В-клітин, які продукують IgA.

Метаболічні впливи мікробіому також сприяють імунітету. Бактерії допомагають отримати енергію через ферментацію неперетравлених вуглеводів у коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) – ацетат, пропіонат, бутират. КЛЖК запобігають накопиченню токсичних продуктів життєдіяльності та забезпечують хемозахисні властивості кишкового бар'єра, підтримують гіпоксію, виробляють протимікробні сполуки, сприяють утворенню протизапальних цитокінів, підтримують кишковий бар'єр, сприяючи розвитку Treg і посилюючи вироблення слизу келихоподібними клітинами.

Пошкодження кишкового бар'єра підвищує ризик проникнення бактерій і токсинів у системний кровотік. З іншого боку, вплив транслокації бактерій і токсинів залежить від складу та типів бактерій у кишковому мікробіомі.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАТОГЕННОГО МІКРОБІОМУ

> Дисбіоз

Відхилення від здорового мікробіому зазвичай називають дисбіозом. За іншим визначенням, дисбіоз – це зміни складу та різноманітності кишкового мікробіому, що асоціюються з поганим здоров'ям і хворобою. Дисбіоз порушує імуносупресивну взаємодію між господарем і мікробами, спричиняючи запалення, патогенність і хворобу. За тривалого дисбіозу посилюється ріст патогенних бактерій з факторами вірулентності, знижується кількість регуляторних або корисних бактерій і втрачається бактерійне різноманіття, що порушує імунну відповідь і зумовлює прозапальне середовище (рис.).

За умови дисбіозу змінюються гомеостатичні метаболічні функції бактерій, що порушує слизовий бар'єр. Імовірно, збільшення кількості муколітичних бактерій (*Ruminococcus gnavus*) і зменшення кількості протимікробних пептидів (α-дефензини з клітин Панета) порушують цілісність слизового бар'єра, підвищують ризик запальних захворювань

кишківника (ЗЗК), надмірного росту мікробів і бактерійної транслокації, що додатково змінює імунну відповідь господаря шляхом модуляції прозапальних сигнальних шляхів.

Патобіоти – бактерії, які проявляють патогенні властивості опортуністично, здатні до експресії факторів вірулентності та вивільнення ендотоксинів, котрі діють як ліганди, що зв'язуються з рецепторами клітинної поверхні на вроджених імунних клітинах та ініціюють їх активацію. Активовані імунні клітини підвищують експресію рецепторів розпізнавання образів, які розпізнають мікроби, патогени й молекули, що вивільняються мікробами та запальними клітинами. У поєднанні з недостатньою імуносупресією з боку коменсалів патобіоти порушують регуляцію диференціації Т-клітин, що спричиняє вивільнення прозапальних цитокінів. Утворене запальне середовище призводить до пошкодження тканин господаря, зумовлюючи низку хвороб (табл.).

Для вимірювання й оцінювання дисбіозу запропоновано низку індексів: широкомасштабне профілювання бактерійних маркерів, методи на основі відповідних таксонів, класифікація сусідства, прогнозування випадкового дерева рішень і комбінована αβ-відмінність. Серед них найпоширенішими є вимірювання відмінності. А-відмінність описує кількість унікальних таксонів (багатство) та їх розподіл (рівномірність) у мікробній спільноті. В-відмінність оцінює різницю у складі мікробної

спільноти між людьми: наприклад, між здоровими та людьми з певною хворобою. Загалом один показник не враховує широкі концепції дисбіозу та не дає можливості з'ясувати причинно-наслідкові зв'язки між дисбіозом і хворобою.

➤ **Патогенний мікробіом у разі запальних захворювань**

Прикладом запальних захворювань є ЗЗК – хронічні запальні хвороби травного тракту з епізодами рецидивів і ремісії. ЗЗК класифікують на хворобу Крона, якій притаманні трансмуральні зміни й можливість ураження будь-якого відділу травного каналу, та виразковий коліт, обмежений товстою кишкою й поверхневим запаленням. Поширеність ЗЗК зростає в індустріалізованих західних країнах. Приблизно у чверті пацієнтів симптоми виникають у підлітковому та молодому віці. У дітей перебіг хвороби зазвичай агресивніший, що негативно впливає на ріст, розвиток і психосоціальний добробут. Патогенез ЗЗК є багатофакторним; певну роль відіграють взаємодія між генетикою господаря, порушення імунної відповіді, зовнішні впливи та зміни кишкового мікробіому.

Кишковий мікробіом можуть змінювати різні чинники. Значущим зовнішнім чинником є дієта, включно з годуванням від народження через вагомий вплив на склад мікробіому. Наприклад, мікробіом немовлят на штучному вигодовуванні характеризується зниженою різноманітністю

ТАБЛИЦЯ. Патобіоти та їхні молекулярні медіатори, які асоціюються з хворобами

Патобіоти	Молекулярні медіатори	Хвороби
Кишкова паличка (<i>Escherichia coli</i>)	Виробляє ліпополісахариди, які активують сигналізацію toll-подібних рецепторів і запальні каскади з вивільненням інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) епітеліальними клітинами кишківника. Адгезивні інвазивні штами <i>E. coli</i> здатні до експресії молекул клітинної адгезії, які полегшують колонізацію слизової оболонки кишківника, а також факторів вірулентності (пілів 1-го типу, довгих полярних фімбрії). Спричиняють рак шляхом активації Т-хелперів-17 (Th-17), безпосередньо пошкоджують ДНК, індукують синтезу холестерину	ЗЗК, цукровий діабет 2-го типу, жирова хвороба печінки, колоректальний рак
<i>Clostridioides difficile</i>	Муколітичні ферменти: білок клітинної поверхні Cwp84 руйнує слизову оболонку товстої кишки; білок поверхневого шару А активує TLR4-залежні реакції та спричиняє колонізацію. Клостридіальні токсини А та В стимулюють продукцію запальних хемокінів і цитокінів, приплив нейтрофілів, пошкодження щільних контактів, секрецію рідини та загибель епітеліальних клітин	Псевдомембранозний коліт
Ентеротоксигенний <i>Bacteroides fragilis</i>	Індукує активацію перетворювача сигналу товстої кишки й активатора транскрипції-3; коліт характеризується реакцією Th-17. Індукує спермінооксидазу, що посилює утворення активних форм кисню та пошкодження ДНК	Колоректальний рак
<i>Helicobacter pylori</i>	Індукує спермінооксидазу, що посилює утворення активних форм кисню та пошкодження ДНК. Цитотоксини VacA та CagA, введені в клітину господаря, активують онкогенні шляхи передачі сигналів. Зміни мікробної флори від атрофічного гастриту до кишкової метаплазії та дисплазії підвищують канцерогенний потенціал бактерійних штамів та утворення канцерогенних N-нітрозосполук	Виразкова хвороба, гастрит, рак шлунка
<i>Enterococcus faecalis</i>	Інокуляція штаму <i>E. faecium</i> ATCC 19434 у мишей з дефіцитом ІЛ-10 посилювала експресію запальних цитокінів (фактор некрозу пухлин-α, ІЛ-1b, ІЛ-6, ІЛ-17a, ІЛ-12b)	Виразковий коліт
<i>Proteus mirabilis</i>	Штами <i>P. mirabilis</i> демонстрували бактерійну адгезію, інвазію та підвищене вироблення прозапальних цитокінів ІЛ-18 та ІЛ-1α, а також некроз клітин. Індукують прозапальні шляхи, включно із сигналізацією рецепторів, подібних до нуклеотидозв'язувального олігомеризаційного домену, сигналізацією Jak-STAT і MAPK	Хвороба Крона

та багатством бактерій, що асоціюється із запаленням. Західний тип дієти, що містить мало харчових волокон і більшу кількість тваринних жирів, солі та цукру, індукує мікробіом, який посилює запалення. Натомість рослинні дієти асоціюються з продуцентами КЛЖК та меншою кількістю патогенних бактерій. Виявлено кореляцію між кількістю певних видів бактерій і прозапальною дієтою. Два дослідження виявили зв'язок між ЗЗК та споживанням продуктів з високим умістом цукру.

Додатковим зовнішнім чинником є вплив антибіотиків, які призводять до втрати корисних для здоров'я бактерій і зниження експресії факторів захисту, що підвищує сприйнятливість до інфекцій. Наслідком застосування антибіотиків є посилене утворення запальних цитокінів, зміна чутливості до інсуліну, модуляція метаболізму КЛЖК та жовчних кислот. Установлено зв'язок між впливом антибіотиків у дитинстві та виникненням ЗЗК. Використання антибіотиків матір'ю під час вагітності та їхній вплив після народження підвищують ризик дуже раннього початку ЗЗК. Застосування антибіотиків у немовлят з малою масою тіла для гестаційного віку показало збільшення кількості патогенних видів, пов'язаних з «дисбіотичним» мікробіомом. Окрім впливу антибіотиків на недоношених і дітей з малою масою тіла для гестаційного віку, інші фактори раннього життя, включно з кесаревим розтинном і вигодовуванням сумішами, збільшують ризик астми, атопії, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, некротичного ентероколіту та сепсису.

Для визначення патогенних характеристик мікробіому запальних захворювань проведено багато досліджень. Більшість з них виявили зниження α -різноманітності в осіб із хворобою Крона порівняно з виразковим колітом і здоровими людьми групи контролю. За результатами систематичного огляду, проведеного R. Pittayanon і співавт. (2020), найхарактернішими ознаками ЗЗК були зменшення кількості виду *Faecalibacterium prausnitzii* та збільшення кількості *Enterobacteriaceae*. *F. prausnitzii* продукують КЛЖК; метаболомні дослідження продемонстрували зниження КЛЖК у травному тракті осіб із ЗЗК.

Окрім того, продуценти КЛЖК (*F. prausnitzii*, *Roseburia hominis*) знижують рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкін-12 (ІЛ-12), інтерферон- γ), а також збільшують рівень протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-10. Отже, знижена кількість бактерій, що продукують КЛЖК, може бути маркером патогенного мікробіому. Ентеробактерії (*E. coli*, *Shigella*) є факультативними анаеробами, кількість яких зростає під час запалення через облігатні анаероби, що може бути пов'язано з оксидативним стресом. Ці бактерії виробляють ліпополісахариди, патоген-асоційований молекулярний патерн, який активує

сигналізацію toll-подібних рецепторів і подальший запальний каскад. Наприклад, у разі колонізації ендотоксичним кишковим мікробіомом з високою часткою ентеробактерій (включно з *E. coli*) та низькою часткою бактероїдів у мишей виникав коліт. Є повідомлення про асоціацію ЗЗК з патогенними штамами *E. coli*, зокрема адгезивно-інвазивними *E. coli*, що мають фактори вірулентності та здатні індукувати експресію молекул клітинної адгезії. Хоча *E. coli* вважається частиною нормального мікробіому травного тракту, патогенні форми та непропорційна кількість *E. coli* вказують на патогенний мікробіом.

Застереження полягає в тому, що більшість досліджень мікробіому при ЗЗК є поперечними або короткотривалими лонгітюдними (1 рік). Тому причинно-наслідкові зв'язки між мікробіомом і ЗЗК важко визначити. Крім того, мікробіом травного тракту не є однорідним, а ЗЗК є гетерогенною хворобою, і результати досліджень для осіб з легким перебігом можуть бути недійсними для пацієнтів з помірним або тяжким перебігом хвороби.

➤ Патогенний мікробіом у дітей

Вік є вагомим чинником, який слід урахувати, оцінюючи вплив мікробіому на виникнення хвороб. Як указувалося вище, з 5-річного віку кишковий мікробіом загалом подібний за складом і різноманітністю до мікробіому дорослих. Проте деякі дослідження повідомляють про відмінності в мікробіомному складі між дітьми молодшого віку та підлітками, що свідчить про постійний розвиток мікробіому. Крім того, дослідження мікробіому дітей із ЗЗК, які раніше не отримували лікування, виявили зниження кількості певних видів бактерій, а не збільшення кількості патогенів. Це підкреслює, що принаймні в дітей патогенний мікробіом може характеризуватися втратою фізіологічних функцій. Систематичний огляд профілів кишкового мікробіому дітей із ЗЗК повідомляв про зниження α - та β -різноманітності, на відміну від здорових людей групи контролю. Наприклад, у дітей із ЗЗК виявлено вищу кількість ентерококів, але меншу кількість *Anaerostipes*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus* і *Lachnospira* (Zhuang X. et al., 2021). Схожі дані отримано в дорослих із ЗЗК; отже, ймовірно, умови для виникнення ЗЗК у дорослих можуть установлюватися в дитинстві.

Дослідження зв'язків між мікробіомом і тяжкістю хвороби або її наслідками встановило, що пацієнти з більшою кількістю протеобактерій мали більше ускладнень і частіше потребували агресивного лікування або хірургічного втручання. Кількість протеобактерій також корелювала з вищою кількістю ускладнень хвороби Крона та відсутністю загоєння слизової оболонки. Цікаво, що до типу

Proteobacteria відносять *E. coli*, але поки що неможливо визначити, що саме впливає на несприятливі результати: приналежність до типу *Proteobacteria* чи певні види протеобактерій (Olbjørn C. et al., 2019).

Стосовно досліджень щодо зв'язку між дисбіозом, активністю хвороби та відповіддю на лікування в дітей установлено позитивну кореляцію між дисбіозом і активністю хвороби. Цікаво, що кількість продуцентів сірководню (*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Streptococcus*) збільшувалася при запаленні. Сірководень може пошкоджувати кишковий епітелій і впливати на взаємодію мікробіому, слизу та біоплівки. Отже, продуценти сірководню можуть вважатися ознакою патогенного мікробіому. Окремі дослідження не виявили зв'язку між профілем мікробіому й активністю хвороби. Інші дослідження повідомляли, що при лікуванні бактерійні профілі та дисбіоз залишаються, але підкреслювали важливість урахування типу терапії та/або успіх лікування. Зокрема, було виявлено, що мікробний склад і різноманітність збільшилися в пацієнтів, які відповіли на терапію 6-тижневим курсом моноклональних антитіл проти фактора некрозу пухлин- α . Інші дослідження виявили специфічні зміни *Eubacterium* і *Bifidobacterium*, що асоціювалися зі сприятливою відповіддю на лікування. Дослідження мікробіому ротової порожнини також виявило зв'язок між видами бактерій і відповіддю на лікування. Імовірно, аналіз мікробіому може потенційно допомогти в оцінюванні та лікуванні ЗЗК.

Іншим нюансом є те, що сам мікробіом може спричиняти дисбіоз. Суть цієї гіпотези полягає в тому, що симбіонтні бактерії здатні еволюювати в патобіонтні бактерії під певним селективним тиском, що можливо завдяки швидкому репродуктивному циклу прокаріотів. Наприклад, у людському мікробіомі за 5 днів відбувається приблизно така сама кількість репродуктивних подій, як у всій людській популяції за останні 66 мільйонів років.

Нещодавно з'явилася концепція інженерії мікробіому, яка охоплює стратегії первинної профілактики, як-от навчання щодо наслідків кесаревого розтину, використання антибіотиків під час вагітності або після перетискання пуповини для обмеження впливу на плід і впровадження ініціативи ВООЗ

«Лікарня, доброзичлива до дитини». Сучасні методи вторинної профілактики передбачають приймання пре- та пробіотиків матір'ю під час вагітності й новонародженим після народження, трансплантацію фекального мікробіому та фагову терапію. Наразі літературні дані щодо інженерії мікробіому новонароджених доволі обмежені, але концептуально створюється можливість для сприяння розвитку надійного мікробіому та запобігання довгостроковим патологіям, що асоціюються з його порушеннями.

ВИСНОВКИ

Розуміння здорового та патологічного мікробіому тільки починається. Термін «дисбіоз» часто використовується для опису хвороботворного або «патогенного» мікробіому. Проте поняття дисбіозу залишається неточним через значну варіабельність між здоровими та хворими особами, а також мінливість асоційованих захворювань. Загалом дисбіоз можна розглядати як мікробіом зі зниженими або відсутніми нормальними фізіологічними функціями, що спричиняє запалення через пригнічення імунітету. У цьому сенсі дисбіоз може призводити до маніфестації хвороби, що робить його патогенним. Фактори впливу, що зумовлюють патогенний мікробіом, потенційно діють іще до народження.

Важливість для здоров'я немовляти вертикального перенесення бактерій від матері добре визначена та підкреслює значущість раннього розвитку мікробіому. Вплив антибіотиків і вибір їжі від народження та протягом усього життя мають чіткий і вимірюваний вплив на зміну мікробіому, спричиняючи дисбіоз.

Загалом мікробіом і його взаємодія з макроорганізмом є складною й дуже мінливою екосистемою. Проте дослідження мікробіому та його дисбіотичного потенціалу (тобто функціональної, запальної та протизапальної здатності) відкриває можливість для прогнозування, діагностики, лікування й потенційного запобігання запальним хворобам. Це вказує на критичний напрям для подальших досліджень і нових утручань у маніпуляції мікробіомом для покращення здоров'я людини.

Література

Wong P.Y., Yip C., Lemberg D.A., Day A.S., Leach S.T. Evolution of a pathogenic microbiome. *J. Clin. Med.* 2023 Nov 20; 12 (22): 7184. doi: 10.3390/jcm12227184.