

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 579:616-085

МИКРОБНАЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ КАК НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА

Суворов А. Н.^{1, 2}

¹ Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Суворов Александр Николаевич,
ФГБНУ «ИЭМ»,
ул. Академика Павлова, д. 12.,
Санкт-Петербург, Россия, 197376.
Email: suvorov.an@iemspb.ru

Статья поступила в редакцию
27.12.2021 и принята к печати
10.01.2022.

РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждаются современные представления о микробиоте, об ее организации и значении для функционирования человеческого организма. Представлены данные о значимости изменений микробного состава в случае дисбиоза и стратегии современного врача-клинициста, направленные на восстановление микробного сообщества, свойственного каждому человеку. Освещена позиция автора в отношении к микробной терапии посредством экзогенно выращенных микроорганизмов (пробиотиков, аутопробиотиков и фекальной трансплантации) и введенных в организм человека в условиях дисбиоза.

Ключевые слова: аутопробиотики, дисбиоз; инфекционные заболевания, клинические испытания, микробиота, микробная терапия; пробиотики.

Для цитирования: Суворов А.Н. Микробная персонифицированная терапия как новый инструмент лечащего врача. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):51-62. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-51-62.

MICROBIAL PERSONIFIED THERAPY AS AN INSTRUMENT OF MEDICAL DOCTOR IN THE FUTURE

Suvorov A. N.^{1, 2}

¹ World-Class Research Center for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Institute of Experimental medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Suvorov Alexander N.,
Institute of Experimental medicine,
Academician Pavlov str. 12,
Saint Petersburg, Russia, 197376.
E-mail: suvorov.an@iems.spb.ru

Received 27 December 2021; accepted
10 January, 2022

ABSTRACT

The review discusses modern concepts of microbiota, its organization and significance for the functioning of the human body. The data on the significance of changes in the microbial composition in the case of dysbiosis and the strategies of a modern clinician aimed at restoring the microbial community inherent in each person are presented. The author's position in relation to microbial therapy by means of exogenously grown microorganisms (probiotics, autoprobiotics and fecal transplantation) being introduced into the human body under conditions of dysbiosis are described.

Key words: Autoprobiotic, clinical trials, dysbiosis, infection, microbial therapy, microbiota, probiotic.

For citation: Suvorov AN. Microbial personified therapy as an instrument of medical doctor in the future. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):51-62. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-51-62.

Список сокращений: КЖК — короткоцепочечная жирная кислота, ПЕРСТ — персонифицированная симбионтная терапия; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, СРК/IBS — синдром раздраженной кишки, ФМП — фекальная трансплантация микробиоты, LAB — Lactic acid bacteria, TLR — Toll-подобные рецепторы.

ВВЕДЕНИЕ

Значение микробиоты кишечника в качестве дополнительного жизненно важного органа человека невозможно переоценить. Микробиота кишечника участвует почти во всех процессах метаболизма продуктов, поступающих в организм с пищей, участвует в синтезе витаминов, в катаболизме холестерина, формирует многочисленные иммунные реакции, связанные с врожденным и адаптивным иммунитетом, и во многом определяет отношения человека с патогенными микроорганизмами [1, 2]. При этом микробиота человека не просто вступает во взаимодействие с потенциальными патогенами, обеспечивая барьерную функцию организма, но и влияет на функционирование иммунной системы, на обмен веществ, на эндокринную систему, на работу сердечно-сосудистой системы и даже на развитие и функционирование центральной нервной системы [3–9]. Неудивительно, что полноценное формирование иммунной системы или головного мозга хозяина также зависит от микробиоты [10, 11, 12].

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиота человека колонизирует практически все органы и системы, однако не секрет, что главным по значению и численности микроорганизмов является желудочно-кишечный тракт. Только количество бактерий в толстой кишке в совокупности превосходит численность клеток человеческого организма. Совокупный геном кишечных бактерий примерно в 100 раз превосходит человеческий геном. При этом в составе микробиоты помимо бактерий присутствует существенное количество грибов, представителей царства Archaea, простейших и вирусов. Количество бактерий по ходу кишечной трубки (от полости желудка до нижних отделов толстой кишки) постоянно возрастает, причем пропорционально возрастает доля анаэробных микроорганизмов. В кишечнике доминируют два типа (или филума) бактерий — фирмикуты и бактериоды. Остальные типы, включающие протеобактерии, актиномицеты, фузобактерии и представите-

ли типа Verrucomicrobia, совокупно не составляют и 10 % от общего микробного состава.

Способность части кишечной микробиоты человека находиться в наружной и менее плотной части слизистого слоя кишечника позволяет рассматривать микробиоту как два родственных, но все же отличающихся по пропорциональному составу и части штаммов микроорганизмов сообщества: пристеночную и просветную.

Из многообразных факторов макроорганизма, воздействующих на микробиоту, в качестве наиболее важных можно выделить образование слизи, синтез секреторного IgA и дефенсинов. Так, например, весь кишечник покрыт достаточно выраженным слоем слизи, лишь несколько видов бактерий достигают эпителия кишки непосредственно, находясь в просвете (рис. 1) [13, 14, 15].

Слизистый слой кишечника представлен обычно двумя слоями: внутренним слоем, практически без бактерий, но содержащим различные секретруемые молекулы из категории дефенсинов и лизоцим, а также достаточно рыхлым верхним слоем, содержащим бактерии и продукты их метаболизма. Такого рода организация слизи наиболее сильно выражена в толстой кишке, где слизистый слой существенно толще слоя слизи в тонкой кишке.

Учитывая тот факт, что эпителий и микробиота кишечника отделены друг от друга слоем слизи, большинство взаимодействий между ними происходит посредством биомолекул. Так, клетки макроорганизма синтезируют целый набор пептидов с антимикробной активностью — дефенсинов и иммуноглобулин класса A [16].

Уровень продукции секреторного IgA и антимикробных пептидов-дефенсинов во многом определяет состав микробиоты, причем если IgA активен как в слизистом слое, так и в просвете кишечника, то дефенсины наиболее активны именно в слизистом слое, теряя свою антимикробную активность в просвете.

Со стороны микробиоты активность в отношении клеток эпителия осуществляется посредством продукции широкого круга веществ, начиная от синтезируемых бактериями ферментов и заканчивая короткоцепочечными жирными кислотами (КЖК). Бактериальные продукты, например, бактериальные токсины, бактериоцины, продукты дегидроксилирования вторичных желчных кислот и короткоцепочечные жирные кислоты, могут в существенной степени способствовать усилению барьерных функций эпителия [17].

Большинство функций микробиоты в кишечнике является следствием ее совокупной метаболической активности. Микроорганизмы гидроли-

зуют экзогенные и эндогенные субстраты, такие как пища или муцин слизистой. Муцины дают им возможность получить бесперебойное снабжение углеродом и энергией, несмотря на различия в рационе человека. В свою очередь бактерии производят короткоцепочечные жирные кислоты (например, бутират или пропионат), амины, фенолы, индолы и разнообразные газы [18]. КЖК особенно важны, являясь основным источником питания для кишечного эпителия и важнейшим регуляторным фактором выработки эпителием антимикробных белков — бета-дефенсинов [19].

НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА, ДИСБИОЗ

Многие заболевания и пищеварительной системы, и других висцеральных систем развиваются в результате изменений микробиоценоза, произошедших как следствие стресса, интоксикации, радиации или лечения антибиотиками. Дисбиоз — это количественное и качественное нарушение естественного и индивидуального гомеостаза кишечной микробиоты, участвующей в патогенезе различных заболеваний. Дисбиоз неразрывно связан с протеканием целого ряда желудочно-кишечных инфекционных и соматических патологий, включающих антибиотик-ассоциированную диарею, псевдомембранозный колит, синдром раздраженной кишки

(СРК), синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и ожирение [20]. Дисбиотические изменения микробного состава, в зависимости от степени нарушений состава микробиоты либо исчезают вследствие включения компенсаторных механизмов самого организма, либо приводят к различным заболеваниям и расстройствам, требующим специфических мер по восстановлению микробиоценоза — микробной терапии. Очевидно, что чем глубже и значительнее дисбиотические изменения, тем сложнее восстановить исходный микробный состав. В свою очередь, изменение микробного состава кишечника обуславливает нарушение барьерных слоев с формированием воспалительных реакций различной степени тяжести (рис. 1).

По существу, любой инфекционный процесс также может рассматриваться как дисбиотическое состояние в составе микробиоценоза, как глубокий сдвиг микробиоценоза с превалированием одного или нескольких возбудителей в составе микробиоценоза. Долгое время, и в существенной степени в наши дни, концепция борьбы с инфекцией сводилась к быстрой элиминации патогена из организма больного.

При этом лечение врачи стремились как можно скорее начать антибиотикотерапию, не дожидаясь результатов лабораторного исследования. Данный подход, успешно спасавший жизни пациентов в 20 веке, к настоящему времени привел к появлению

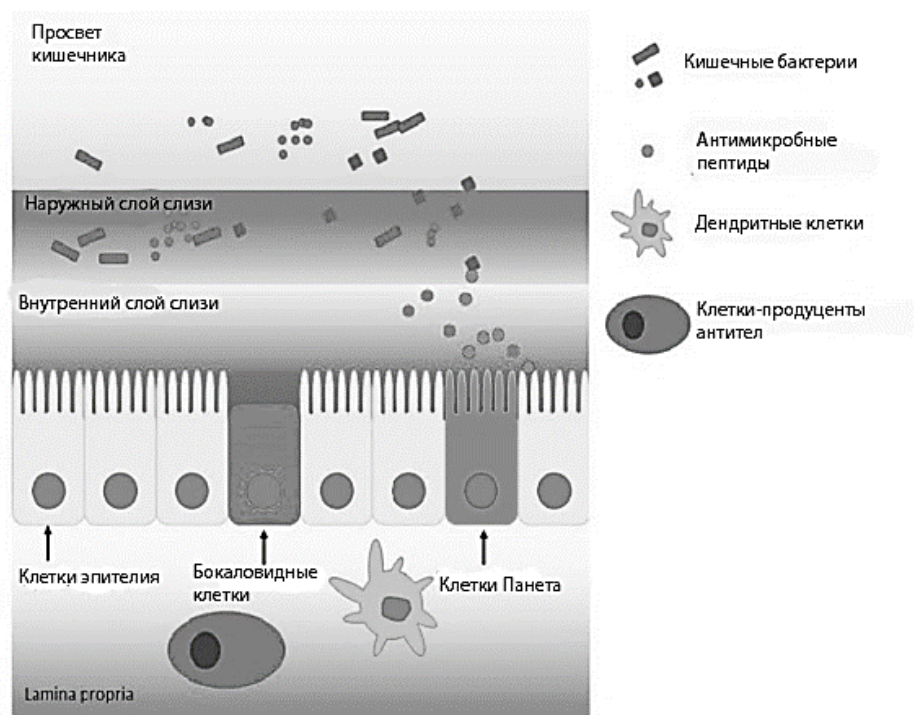


Рис. 1. Организация слизистого слоя толстой кишки (адаптировано из [64])

супербактерий — штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [21].

В современной медицинской практике концепция терапии инфекционного заболевания, нацеленная на уничтожение возбудителя, в настоящее время должна быть заменена на комплекс лечебных мероприятий, направленных на восстановление естественного микробиоценоза, свойственного конкретному индивидууму. Метагеномные исследования последних лет показали, что человек является естественным резервуаром многочисленных потенциально патогенных штаммов бактерий одного и того же вида (например, стафилококков или энтерококков), различающихся по наличию генов лекарственной устойчивости и наличию разнообразных генов «вирулентности» в геноме. Поэтому для эффективного лечения на первый план должна выступать точная диагностика возбудителя заболевания и выявление его генетических особенностей, включающие исследование на наличие генов устойчивости к антибиотикам, генов вирулентности и характер их экспрессии. Лишь после этого для достижения эффективного результата будет возможно приступить к персонализированной терапии, направленной либо на снижение процентного содержания возбудителя заболевания в микробиоценозе, либо на его замещение на вариант бактерий того же вида с низким потенциалом патогенности.

СПОСОБЫ МИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Идея микробной терапии заключается в поступлении в организм микроорганизмов (в первую очередь это относится к бактериям и лечебным вирусам), которые, после попадания в организм, приведут к изменению микробиоценоза, свойственному здоровому организму. Из компонентов микробной терапии в первую очередь следует выделить пробиотики — живые бактерии, оказывающие благотворное воздействие на здоровье человека. Микроорганизмы с такого рода свойствами человечество стало использовать тысячелетия назад, в первую очередь, как способ борьбы с порчей продуктов питания, обусловленной патогенными бактериями, а также как способ элиминации патогенных микроорганизмов, как следствие микробного антагонизма [22].

В настоящее время пробиотики как компоненты функционального питания или лечебные препараты широко применяются во всем мире. Большинство используемых в мире пробиотических штаммов относится к группе молочнокислых бактерий (*Lactic acid bacteria* — LAB) или бифидобактерий, относящихся к типу *Actinobacteria*.

LAB включают в себя несколько различных родов: стрептококки, стафилококки, а также *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc* и некоторые другие. LAB способны ферментировать целый ряд сахаров, таких как ксилоза, рибоза, целлобиоза, арабиноза, глюкоза, фруктоза, но характерным признаком LAB является способность усваивать лактозу с образованием молочной кислоты (лактата). Эта способность позволила LAB развиваться на фруктах и овощах и, несколько позднее, на молоке и других продуктах, богатых молочным сахаром, вытесняя патогенные бактерии [23].

Начиная с И. И. Мечникова и его исследовательской группы изучение пробиотиков преимущественно было сосредоточено на роде *Lactobacillus*. Их и сегодня на рынке больше всего, хотя уровень исследований препаратов с лактобациллами невысок. Наиболее известен на рынке пробиотиков штамм *L. rhamnosus* GG, входящий в состав многих препаратов и пищевых продуктов.

Пробиотики на основе энтерококков также хорошо представлены на постсоветском и восточно-европейском рынках и менее распространены в Западной Европе и Соединенных Штатах. Например, препараты «Линекс» и «Бифиформ», содержащие энтерококки, составляют более 80 % российского рынка пробиотиков [24].

Среди других пробиотических штаммов следует отметить бифидобактерии, которые также известны как компоненты многих пробиотических препаратов и пищевых продуктов.

Другие пробиотики на рынке принадлежат к разным видам бацилл, кишечной палочки, сахаромицетов, некоторых бактериоидов и штаммов клостридий [25, 26, 27]. С недавних пор активнейшим образом разрабатываются пробиотики на основе таких анаэробных бактерий, как *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii* [28].

В научной литературе приведено немало примеров разнообразных бактериальных эффектов, иллюстрирующих воздействие бактерий на кишечный барьер. В частности, показано, что бифидобактерии способны усиливать барьерные функции эпителия в случае экспериментального некротизирующего энтероколита у мышей [29]. Установлено также, что не только бактерии, но и грибы, такие как *Sacharamyces Boulardii*, при различных патологиях желудочно-кишечного тракта могут успешно способствовать нормализации микробиоты и стабилизации кишечного барьера [30].

При этом оказалось, что видовая принадлежность того или иного пробиотического штамма не может гарантировать однонаправленного кли-

нического эффекта. Исследования пробиотиков на основе кишечной палочки показали, что пробиотическая кишечная палочка *E. coli* Nissle 1917 оказалась способной стимулировать экспрессию белка TJ (ZO-2) [31] и стимулировать мукозальный барьер [32]. С другой стороны, штамм *E. coli* C25, в отличие от Nissle 1917, повышал кишечную проницаемость [33].

К настоящему времени было проведено большое количество клинических исследований с применением пробиотиков при различных заболеваниях. Некоторые из этих исследований, направленных на лечение желудочно-кишечных патологий, таких как синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, поучит и неспецифический язвенный колит, доказывают эффективность некоторых штаммов пробиотиков в клинической практике. Тем не менее, результаты лечения с применением различных или даже одного и того же пробиотического штамма различались от исследования к исследованию. Например, в случае синдрома раздраженного кишечника (IBS) результаты исследований чаще всего демонстрировали положительный эффект пробиотической терапии, но некоторые исследования показали отсутствие различий, по сравнению с контролем, или даже ухудшение состояния [34–37].

Расхождения в результатах клинических исследований отражают тот факт, что прием пробиотических бактерий (иногда плохо изученных) у отдельных пациентов может приводить к конфликту с их собственной уникальной микробиотой и вызывать разное взаимодействие с тканями хозяина.

Например, существующее представление о том, что прием пробиотика будет способствовать длительной колонизации кишечника пробиотическим штаммом, не оправдалось. На деле большинство пробиотиков достаточно быстро элиминируются из организма, так как не соответствуют индигенной микробиоте, сформированной в раннем детстве [38, 39].

Не секрет, что большинство пробиотических штаммов лактобацилл, включая Мечниковскую болгарскую палочку, искусственно пассировалось человеком длительное время, а наиболее вероятным хозяином LAB пробиотиков является крупный рогатый скот. Адгезивность пробиотиков, которая также считалась важным полезным свойством бактерии, в настоящее время рассматривается, скорее, как негативный, а не позитивный признак штамма. Известно, что многие адгезины в настоящее время рассматриваются как факторы патогенности, да и, учитывая особенности организации кишечного барьера, адгезия пробиотических бактерий к эпителию может осуществляться лишь в условиях

отсутствия слизистого слоя, что явно свидетельствует о патологическом процессе. Именно поэтому современные представления о пробиотиках как терапевтических средствах следует рассматривать в разрезе их временного пребывания в кишечнике для выполнения ряда задач, сопряженных с восстановлением собственной микробиоты хозяина и восстановления кишечного барьера. При этом, в зависимости от патологии, пробиотики могут либо оказывать позитивное воздействие, либо не оказывать вовсе, либо, в довольно редких случаях, негативно воздействовать на организм.

В литературе выделяют три основных, наиболее важных, критерия, касающихся пробиотических функций штамма: антагонистический потенциал, влияние пробиотиков на процесс пищеварения и иммуномодуляция.

Антагонистические свойства бактерий-пробиотиков часто характеризуются высокой избирательностью, что определяет необходимость подбора пробиотиков в зависимости от доминирующего инфекционного агента. Появление пробиотиков в кишечнике оказывает существенные метаболические эффекты на организм, такие как снижение уровня холестерина, синтез витаминов, развитие диабета или ожирения [40–42]. Как правило, трудно отличить эффекты бактерий-пробиотиков, вводимых в общий микробиом, от активности собственной микробиоты. Эти реакции лучше контролируются у гнотобионтных животных или животных с искусственно вызванным дисбактериозом [43]. С другой стороны, организмы со «здоровой» микробиотой, как правило, устойчивы к колонизации внешними микроорганизмами [44].

Оценка иммуномодулирующих свойств пробиотиков, как правило, производится либо на организмах со сформированной микробиотой, либо на гнотобионтах, которые, как известно, дефектны в плане развития врожденной иммунной системы. Обе эти модели имеют свои слабые стороны. Было установлено, что пробиотики действительно могут влиять на врожденные и адаптивные иммунные функции, связанные с Toll-подобными рецепторами (TLR) с последующим подключением NF- κ B, JAK/STAT, MAPK и SAPK/JNK путей. Эти реакции сопровождаются дифференцированной экспрессией интерлейкинов и дефенсинов в зависимости от типа используемого пробиотика. Например, наиболее распространенной реакцией на пробиотик на основе молочнокислых бактерий или энтерококки является подавление экспрессии NF- κ B и IL-8 и индукция IL-10 [45–47]. Тем не менее, различные штаммы, принадлежащие к одному и тому же виду, могут модулировать иммунный ответ совершенно

по-разному, приводя к дифференцировке Т-лимфоцитов либо по провоспалительному, либо по противовоспалительному пути. Данный факт указывает на необходимость селективного подбора пробиотиков в зависимости от патологии и состояния иммунной системы хозяина.

Другой особенностью пробиотиков, которая интенсивно исследуется в последнее время, является их влияние на целостность эпителия. Пробиотики, принадлежащие к различным видам, могут влиять на экспрессию белков плотных контактов, блокирующих процесс бактериальной транслокации [45]. Эти эффекты были более заметны в случае, когда микробиота экспериментальных животных пострадала в результате искусственно индуцированных дисбиотических состояний [46]. Способность пробиотиков адресно воздействовать на микробиоценоз, сформировавшийся при различных патологических состояниях, открывает совершенно новые возможности применения полезных бактерий в терапии. Интересные перспективы применения пробиотиков в лечении нейродегенеративных заболеваний недавно были продемонстрированы на модели искусственного рассеянного склероза, разработанной в НИИ экспериментальной медицины. Оказалось, что если лабораторным животным с развивающимся рассеянным склерозом скармливать пробиотик на основе энтерококкового штамма L3, то можно в существенной степени замедлить развитие заболевания и достоверно снизить его тяжесть [47].

Бактерии, являющиеся высокопластичной и адаптивной к различным средам обитания системой, не обладают эмоциональной привязанностью к человеку как хозяину. Человеческий организм является для отдельных представителей микромира удобной средой обитания, которая предоставляет энергетические ресурсы, обеспечивает тепло, определенным газовым составом, а также служит средством диссеминации в пространстве. Поэтому рассмотрение пробиотиков в качестве чего-то абсолютного и полезного всем потребителям является проявлением псевдонаучного подхода микробной терапии, сформированного под давлением крупных промышленных корпораций, продающих определенные типы пробиотиков.

Способность штаммов-пробиотиков колонизовать слизистую оболочку позволяет сформировать естественный иммунологический барьер непосредственно в «воротах» инфекции, что делает их особенно ценными. Возможно, в недалеком будущем от массовой вакцинации населения мир перейдет к персонифицированной вакцинации людей с учетом региональной эпидемиологической обстановки и особенностей индивидуального иммунитета.

АУТОПРОБИОТИКИ И КИШЕЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Если согласиться с тем, что дисбиоз является ключевым фактором развития многих неинфекционных и инфекционных заболеваний, то вполне логично рассматривать восстановление нормального микробиоценоза как важный фактор поддержания здоровья и его восстановления при заболевании. Лечебное действие пробиотиков осуществляется в результате взаимодействия: наиболее очевидно при дисбиотических условиях и малозаметно на фоне эубиоза — состояния условно «здоровой» микробиоты. При этом очевидно, что большинство пробиотиков, зарекомендовавших себя в качестве факторов воздействия на организм специфическим образом (например, как факторы микробного антагонизма или иммунологической модуляции), не способны к длительной колонизации организма пациента, так как у последнего к моменту начала микробной терапии уже сформировалась система распознавания «свой—чужой».

Микробная терапия с использованием селективных штаммов-пробиотиков дает терапевтические эффекты не всегда, что связано с необходимостью обеспечения микробного разнообразия в кишечнике. Вопрос обеспечения микробного разнообразия отчасти решается путем пересадки микробиоты от здорового человека.

Ставшая в последнее время крайне популярной фекальная трансплантация микробиоты (ФМП) является медицинской процедурой, которая основана на полной или частичной замене микробиоты хозяина микробиотой здорового донора [48]. В ходе клинических исследований на пациентах с воспалительным заболеванием кишечника (IBD) или для лечения псевдомембранозного колита, обусловленного *Clostridium difficile*, эффективность данного подхода показана вполне убедительно [49]. Основным недостатком фекальной трансплантации является сложность подбора адекватного донора, учитывая недостаточность знаний о микробиоме и особенно вируме (вирусной части микробиома) в отношении возможности вызывать отдаленные патологические реакции. К тому же современные данные метагеномных исследований показывают наличие штаммов бактерий с генами патогенности и генами устойчивости к большинству антибиотиков практически у любого внешне здорового человека, что делает ФМП небезопасной [50, 51]. Так, например, нет никакой гарантии, что минорное содержание штаммов энтеропатогенной кишечной палочки или мультирезистентного энтерококка в организме реципиента с ослабленной иммунной

системой не приведут к тяжелым инфекционным осложнениям. Другим недостатком фекальной трансплантации является тот факт, что процедура не учитывает индивидуальные особенности микробиоты, обусловленные механизмами иммунологической толерантности, что крайне важно для создания устойчивого консорциума бактерий.

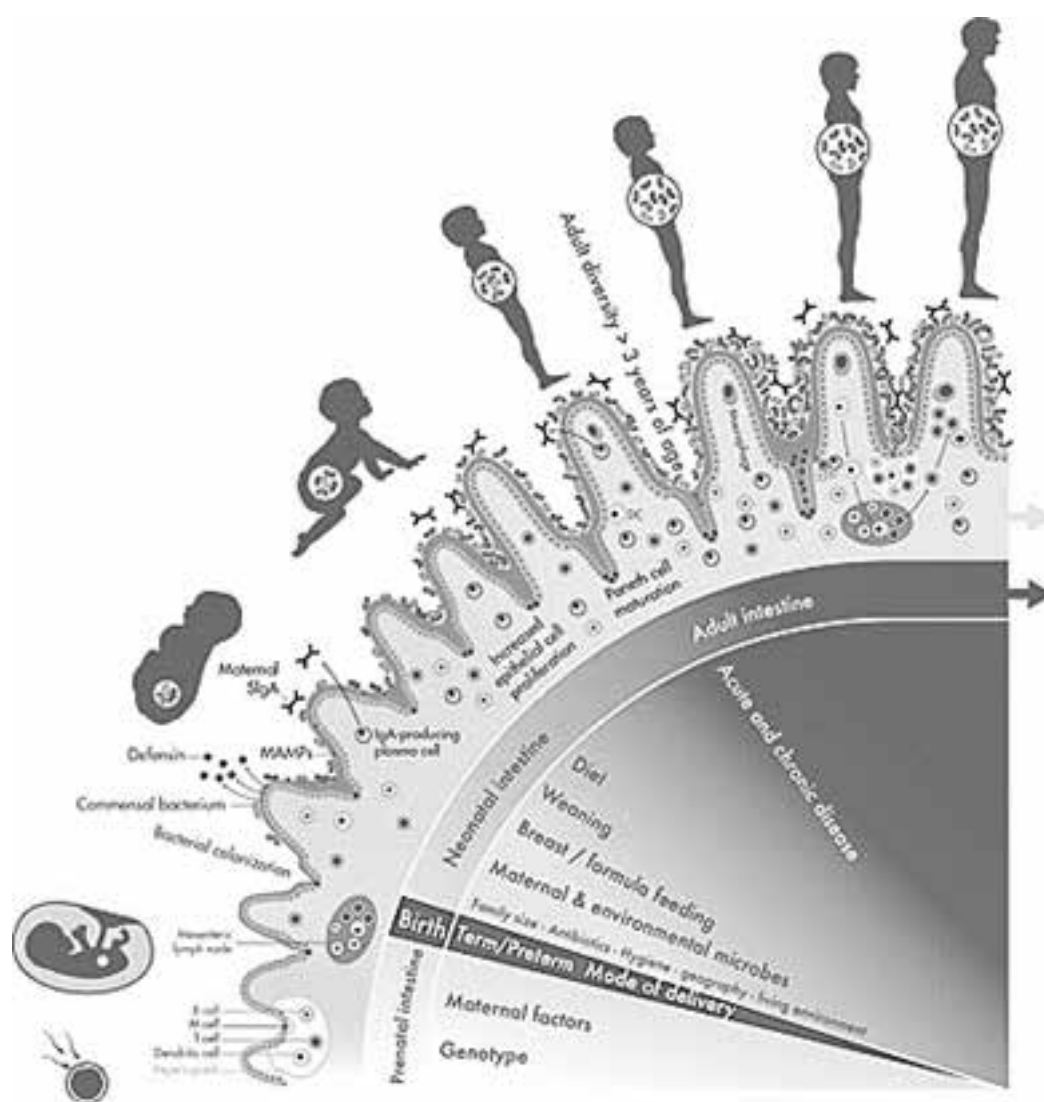
Однако модификация микробиоценоза при дисбиотических состояниях может осуществляться не только пробиотиками или путем фекальной трансплантации.

Нормальная микробиота у взрослых, будучи субстратом индивидуальной, имеет значительную степень стабильности и стремится восстановиться после временных нарушений в поведении, диете или из-

менении состояния здоровья, например, при инфекциях с последующей терапией антибиотиками [52].

Помимо значительного изменения в составе микробиоты в раннем детском возрасте, после установления индивидуального микробиоценоза возрастные флуктуации состава микробиоты по представительству основных семейств и родов микроорганизмов невелики, причем крайне выражена стабильность индивидуального состава микроорганизмов (рис. 2).

Согласно «гигиенической теории», примерно через 1000 дней после рождения ребенка его иммунная система полностью созревает и воспринимает собственную микробиоту как иммунологически родственную, отторгая другие микроорганизмы



Становление микробиоты и системы иммунитета с возрастом

Рис. 2. Формирование микробиоты человека в процессе онтогенеза (адаптировано из [65])

как чужеродные. Этот древний механизм иммунологической толерантности, свойственный практически всем животным, является мощным способом защиты от патогенов, включая те, с которыми организм вообще никогда не встречался. Не случайно, в условиях пандемии SARS-Cov-2 важное значение для выздоровления играет собственная микробиота и ее состояние [53, 54, 55].

Альтернативой фекальной трансплантации является подход, основанный на использовании штаммов собственных бактерий человека для восстановления нормальной микробиоты в случае дисбиотических состояний. Этот подход, названный как технология аутопробиотиков, или персонифицированная симбионтная терапия (ПЕРСТ), предполагает выделение отдельных представителей микробиоты в виде чистых культур, их генетический анализ и возвращение бактерий обратно в кишечник после размножения их вне организма [56, 57]. Многообразные исследования на лабораторных животных показали полную безвредность симбионтной терапии. Существенно, что у этих бактерий уже имеется «прописка» на длительное пребывание в составе микробиоты реципиента. За счет этого они успешно колонизируют кишечник и способствуют восстановлению микробного консорциума за счет собственных, индигенных штаммов бактерий, содержание которых было подавлено в условиях дисбиоза. Штаммы-аутопробиотики легко проанализировать генетически на предмет содержания генов патогенности, что исключит возможность побочных реакций данного подхода.

В идеале предполагается выделение штаммов-аутопробиотиков из микробиоты, заблаговременно сохраненной в криобанках. Однако опыт клинических исследований показал возможность выделять штаммы аутопробиотиков и у лиц с дисбиотическими состояниями [58]. Обычно процедура от забора микробиоты до подготовки аутопробиотика в виде молочнокислой закваски занимает 1 неделю, что позволяет пользоваться технологией даже в условиях клиники. В наших клинических исследованиях пациентов с СРК, неспецифическим язвенным колитом и пневмонией аутопробиотики давали значительный положительный эффект [22]. Недавние исследования на пациентах с онкологическими заболеваниями, метаболическими и нейродегенеративными расстройствами показали возможность успешной микробной терапии при этих заболеваниях [59, 60, 61, 62, 63]. В настоящее время в рамках исследовательских проектов Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» проводится комплекс исследований, посвященных возможности использования аутопробиотиков

на основе индигенных энтерококков при метаболическом синдроме и колоректальным раке. Первые результаты данных работ обнадеживают. Однако восстановление естественного микробиоценоза требуется не только в случае дисбиоза кишечника. Заболевания кожи, гениталий, ротовой полости также протекают с нарушением микробиоценоза, причем в ряде случаев эти нарушения имеют этиологическое значение. Поисковые исследования микробной терапии заболеваний у людей с нарушениями в этих областях микробной колонизации уже сейчас дают самые обнадеживающие результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, что в настоящее время мы не имеем достаточного количества данных об эффективности и отдаленных последствиях микробной терапии и, в частности, терапии аутопробиотиками. В недалеком будущем будут разработаны новые подходы к аутопробиотикотерапии, а штаммовый и видовой состав аутопробиотиков будет существенно расширен. Перспективы коррекции микробиоценоза аутопробиотиками во многом зависят от создания сети криохранилищ для консервации микробиоты здоровых лиц в качестве резерва наиболее клинически эффективных штаммов. Однако уже очевидно, что микробная терапия и микробная модуляция микробного состава людей с различными патологиями, обусловленными или сопровождающимися дисбиозом, являются важнейшими компонентами персонифицированной терапии современности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pessione E. Lactic acid bacteria contribution to gut microbiota complexity: lights and shadows. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2:86.
2. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A, Chakraborty C, Singh B, Marotta F, Jain S, Yadav H. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res.* 2012:902917.
3. Ulsemer P, Toutounian K, Kressel G, Schmidt J, Karsten U, Hahn A and Goletz S. Safety and tolerance of *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23964 in healthy adults *Beneficial Microbes*, June 2012; 3(2): 99–111.
4. Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial

barrier, immune regulation and brain-gut interactions. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 21;20(27):8859–8866.

5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444(7122): 1027–1031.

6. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard E 4th, Taylor CM, Welsh DA, Berthoud HR. Obese-type Gut Microbiota Induce Neurobehavioral Changes in the Absence of Obesity. *Biol Psychiatry*. 2014 Jul 18. pii: S0006-3223(14)00520-4.

7. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1513–21.

8. Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidenschenk C, Zhang J, Lesch J, Lee WP, Ross J, Diehl L, van Bruggen N, Kolumam G, Ouyang W. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*. 2014 Aug 6.

9. Ito M, Adachi-Akahane S. Inter-organ communication in the regulation of lipid metabolism: focusing on the network between the liver, intestine, and heart. *J Pharmacol Sci*. 2013;123(4):312–7].

10. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019;11(10):2393. Published 2019 Oct 7. DOI:10.3390/nu11102393.

11. Manco M. Gut microbiota and developmental programming of the brain: from evidence in behavioral endophenotypes to novel perspective in obesity. 2012. *Front Cell Infect Microbiol* 2:109. Epub 2012. 49.(53).

12. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336:1268–1273.

13. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol*. 2005;11: 1131–1140.

14. Pelaseyed T, Bergström J, Gustafsson J, et al. Mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunological Reviews* Volume 260, Issue 1, pages 8–20, 19 Jun 2014. DOI: 10.1111/imr.12182.

15. Alexander KL, Targan SR, Elson CO 3rd. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2014 Jul;260(1):206–20. DOI: 10.1111/imr.12180.

16. Garcia-Gutierrez E, Mayer MJ, Cotter PD, Narbad A. Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. *Gut Microbes*. 2019; 10(1):1–21.

17. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated

protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009 Sep; 139(9):1619–25.

18. Tannock G.W. 2010. The Bowel Microbiota and Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Inflam* 954051. PMID: PMC3004003.

19. Zhao Y, Chen F, Wu W, et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3. *Mucosal Immunol*. 2018;11(3):752–762. DOI:10.1038/mi.2017.118.

20. Valeri M, Rossi Paccani S, Kasendra M, Nesta B, Serino L, Pizza M, et al. (2015) Pathogenic *E. coli* Exploits SslE Mucinase Activity to Translocate through the Mucosal Barrier and Get Access to Host Cells. *PLoS ONE* 10(3): e0117486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117486>

21. Gray DA, Wenzel M. Multitarget Approaches against Multiresistant Superbugs. *ACS Infect Dis*. 2020 Jun 12;6(6):1346–1365. DOI: 10.1021/acsinfecdis.0c00001. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32156116; PMID: PMC7307902.

22. Suvorov A. Gut microbiota, probiotics, and human health. *Biosci Microbiota Food Health*. 2013;32:81–91. add DOI: 10.12938/bmfh.32.81.

23. Malo MS, Alam SN, Mostafa G, Zeller SJ, Johnson PV, Mohammad N, Chen KT, Moss AK, Ramasamy S, Faruqi A, Hodin S, Malo PS, Ebrahimi F, Biswas B, Narisawa S, Millán JL, Warren HS, Kaplan JB, Kitts CL, Hohmann EL, Hodin RA. 2010. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut* 59:1476–1484].

24. Carr FJ, Chill D, Maida N. The lactic acid bacteria: a literature survey. *Crit. Rev. Microbiol*. 2002;28: 281–370 www.gidrm.ru/includes/mktng/marketing.

25. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. 2012. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 307:1959–1969.

26. Woo TD, Oka K, Takahashi M, Hojo F, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Yonezawa H, Kamiya S. Inhibition of the cytotoxic effect of *Clostridium difficile* in vitro by *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain. *J Med. Microbiol*. 2011;60:1617–1625.

27. Ritchie M, Romanuk T. A Meta-Analysis of Probiotic Efficacy for Gastrointestinal. *Diseases PLoS One*. 2012;7(4): e34938.

28. Verhoog S, Taneri PE, Roa Díaz ZM, et al. Dietary Factors and Modulation of Bacteria Strains of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(7):1565. Published 2019 Jul 11. DOI:10.3390/nu11071565.

29. Bergmann KR, Liu SX, Tian R, Kushnir A, Turner JR, Li HL, Chou PM, Weber CR, De Plaen IG *Bifidobacteria*

stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis. *Am J Pathol*. 2013 May; 182(5):1595–606.

30. Terziolo C, Dapigny M, Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019; 12:67–82.

31. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, Hansen W, Bleich A, Bruder D, Franzke A, Rogler G, Suerbaum S, Buer J, Gunzer F, Westendorf AM. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity. *PLoS One*. 2007 Dec 12; 12(12):e1308.

32. Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009 Aug; 1(2):a002584.

33. Zareie M, Riff J, Donato K, McKay DM, Perdue MH, Soderholm JD, Karmali M, Cohen MB, Hawkins J, Sherman PM. Novel effects of the prototype translocating *Escherichia coli*, strain C25 on intestinal epithelial structure and barrier function. *Cell Microbiol*. 2005 Dec; 7(12):1782–97.

34. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*. 2013 Jul; 14(7):685–90.

35. Farup PG, Jacobsen M, Ligaarden SC, Rudi K. 2012. Probiotics, symptoms, and gut microbiota: what are the relations? A randomized controlled trial in subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2012;214102. Epub 2012 Jul 31.

36. Lee BJ, Bak YT. 2011. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 17:252–266.

37. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14: 2650–2661.

38. Galdeano CM, Perdigón G. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. *J Appl Microbiol*. 2004;97(4):673–81. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2004.02353.x. PMID: 15357716.

39. Hurkala J, Lauterbach R, Radziszewska R, Strus M, Heczko P. Effect of a Short-Time Probiotic Supplementation on the Abundance of the Main Constituents of the Gut Microbiota of Term Newborns Delivered by Cesarean Section-A Randomized, Prospective, Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2020 Oct 14;12(10):3128. DOI: 10.3390/nu12103128. PMID: 33066338; PMCID: PMC7602088.

40. Machado MV, Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2012; 11:440–449.

41. Nakamura YK, Omaye ST. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: Mechanistic insights. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;19:60. PMID:22713169.

42. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9:737–743.

43. Macho Fernandez E, Valenti V, Rockel C, Hermann C, Pot B, Boneca IG, Grangette C. Anti-inflammatory capacity of selected lactobacilli in experimental colitis is driven by NOD2-mediated recognition of a specific peptidoglycan derived muropeptide. *Gut* 2011;60: 1050–1059.

44. Mangalat N, Liu Y, Fatheree NY, Ferris MJ, Van Arsdall MR, Chen Z, Rahbar MH, Gleason WA, Norori J, Tran DQ, Rhoads JM. Safety and Tolerability of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and Effects on Biomarkers in Healthy Adults: Results from a Randomized Masked Trial. *PLoS One*. 2012; 7:e43910.

45. Petrof EO, Claud EC, Sun J, Abramova T, Guo Y, Waypa TS, He SM,

Nakagawa Y, Chang EB. Bacteria-free solution derived from *Lactobacillus plantarum* inhibits multiple NFκB pathways and inhibits proteasome function,” *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;5: 1537–1547.

46. Schlee M, Harder J, Köten B, Stange EF, Wehkamp J, Fellermann K. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte β-defensin 2,” *Clinical and Experimental Immunology*. 2008; 151: 528–535.

47. Yoon SS, Sun J. 2011. Probiotics, nuclear receptor signaling, and antiinflammatory pathways. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;971938.

48. Putaala H, Salusjärvi T, Nordström M, Saarinen M, Ouwehand AC, Bech Hansen E, Rautonen N. Effect of four probiotic strains and *Escherichia coli* O157:H7 on tight junction integrity and cyclo-oxygenase expression. *Res Microbiol*. 2008 Nov-Dec;159(9-10):692–8. Do.

49. Ermolenko E, Gromova L, Borshev Yu, Voeikova A, Karaseva A, Ermolenko K, Gruzdkov A, Suvorov A. Influence of different probiotic lactic acid bacteria on microbiota and metabolism of rats with dysbiosis. *Biosci Microbiota Food Health*. 2013; 32(2):41–49.

50. Abdurasulova IN, Matsulevich AV, Tarasova EA, Kudrjavitsev IV, Serebrjakova MK, Ermolenko EI, Bisaga GN, Klimenko VM, Suvorov AN. Enterococcus faecium L3 and glatiramer acetate ameliorate of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in rats by affecting different populations of immune cells. *Benef Microbes*. 2016;7(5):719–729.

51. Tiwari SK, Dicks LMT, Popov IV, Karaseva A, Ermakov AM, Suvorov A, Tagg JR, Weeks R, Chikindas ML. Probiotics at War Against Viruses: What Is Missing From the Picture? *Front Microbiol*. 2020 Aug 20;11:1877. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01877. PMID: 32973697; PMCID: PMC7468459.

52. Budding AE, Grasman ME, Lin F, Bogaards JA, Soeltan-Kaersenhout DJ, Vandenbroucke-Grauls CM, van Bodegraven AA, Savelkoul PH. ISpro: high-

throughput molecular fingerprinting of the intestinal microbiota. *FASEB J.* 2010;24:4556–4564.

53. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.* 2020 Aug;285:198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018. Epub 2020 May 13. PMID: 32430279; PMCID: PMC7217790.

54. Taghinezhad-S S, Mohseni AH, Bermúdez-Humarán LG, Casolaro V, Cortes-Perez NG, Keyvani H, Simal-Gandara J. Probiotic-Based Vaccines May Provide Effective Protection against COVID-19 Acute Respiratory Disease. *Vaccines (Basel).* 2021 May 6;9(5):466. DOI: 10.3390/vaccines9050466. PMID: 34066443; PMCID: PMC8148110.

55. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, Hu HM, Hsu PI, Wang JY, Wu DC. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* 2019 Mar;118 Suppl 1:S23–S31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30181015.

56. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 13;2018:8941340. DOI: 10.1155/2018/8941340. PMID: 30302341; PMCID: PMC6158944.

57. Bäuml AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016 Jul 7;535(7610):85–93.

58. Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science.* 2016 Apr 29;352(6285):535–8. DOI: 10.1126/science.aad9382. PMID: 27126035; PMCID: PMC4984266.

59. Suvorov A, Karaseva A, Kotyleva M, et al. Autoprobiotics as an Approach for Restoration of Personalized Microbiota. *Front Microbiol.* 2018;9:1869. Published 2018 Sep 12. DOI:10.3389/fmicb.2018.01869.

60. Ермоленко Е.И., Ерофеев Н.П., Захарова Л.Б., Парийская Е.Н., Котылева М.П., Крамская Т.А., Карасева А.Б., Суворов А.Н. Особенности состава микробиоты и моторики кишечника после коррекции экспериментального дисбиоза пробиотическими и аутопробиотическими энтерококками. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 7 (143). С. 89–96.

61. Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н., Ермоленко Е.И., Шумихина И.А., Свиридо Д.А. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 7 (143). С. 115–120.

62. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Ермоленко Е.И., Декканова В.Д., Котылева М.П., Лавренова Н.С., Воропаева Л.С., Коржева М.Д., Суворов А.Н., Цапиева А.Н. Эффективность и безопасность аутопробиотической терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа, *Медицинский алфавит.* 2020. № 30. С. 48–53.

63. Боровкова Е.А., Алиева Е.В., Ковалев Д.А. и др. Оценка безопасности индигенных лактобацилл кишечника, перспективных в качестве аутопробиотиков. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.* 2020. № 7. С. 14–19.

64. Zhang M, Sun K, Wu Yu, Yang Yi, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease, *Frontiers in Immunology.* 2017, 8, 942.

65. Wopereis H. The first thousand days — intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. <https://doi.org/10.1111/pai.12232>

Информация об авторах:

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Author information:

Suvorov Alexander N., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Molecular Microbiology of the Institute of Experimental Medicine.