

## Глава 3

### Новый взгляд на здоровье кишечного микробиома

Одним из самых замечательных событий в моей профессиональной жизни стал всплеск интереса обычных людей к кишечному микробиому, начавшийся совсем недавно. В течение большей части моей 45-летней карьеры гастроэнтеролога, специализирующегося на взаимодействии мозга и кишечника, я не видел особого интереса к своим исследованиям со стороны коллег, а непрофессионалы часто ошибочно воспринимали их как попытку объяснить синдром раздраженного кишечника (СРК) психологическими проблемами у пациентов. Однако в последнее десятилетие наконец-то начали признавать, что кишечник и населяющие его микроорганизмы ответственны за самые разные виды обстоятельств, характеристик и заболеваний: от спортивных результатов до лидерских качеств, от депрессии до болезни Альцгеймера. Микробиом выбрался из мрака неизвестности и занял центральное место в глазах научного мира и широкой общественности. Похоже, едва ли не каждый человек — знаток своей кишечной микрофлоры. Однако здоровье кишечника в том виде, в каком его представляют средства массовой информации

и приверженцы здорового образа жизни, по-прежнему остается весьма расплывчатым понятием.

Проблема не только в том, что не так-то просто дать точное определение здорового кишечника, но и в том, что энтузиазм, с которым микробиом воспринимается в обществе, формирует поверхностное и порой искаженное представление о его роли в жизни человека. Самое странное в этом непонимании то, что, с одной стороны, значение микробиома преувеличивается (сопровождаясь недоказанными утверждениями о том, что улучшение здоровья кишечника заряжает энергией, проясняет голову или чудесным образом позволяет похудеть), с другой — упускается гораздо более важная информация о том, что здоровье кишечника связано с широким спектром заболеваний, от которых страдают миллионы людей.

Отчасти путаница вызвана тем, что мы ищем некое фиксированное, идеальное состояние микробиома и думаем, что, как только оно будет достигнуто, мы получим безукоризненно здоровый кишечник. Но это противоречит самой природе микробиома. Несмотря на тесное партнерство, микробиом и кишечник имеют одно четкое отличие: кишечный коннектом относительно стабилен, микробиом же постоянно меняется. Микроорганизмы быстро приспосабливаются к изменениям кишечной среды, причем настолько виртуозно, что служат живым отражением изменений окружающего мира, особенно пищи, которую мы им подбрасываем. И хотя все органы в какой-то степени адаптируются к своей среде, ни одна система организма не делает это так быстро, как микробиом<sup>51</sup>.

Биология человека определяется 20 тысячами генов, отобранных и оптимизированных за миллионы

лет эволюции. Установлено, что некоторые гены могут приспосабливаться к новым условиям среды, включая питание, примерно за 15–20 тысяч лет<sup>52</sup>. Кишечный микробиом состоит из 400 тысяч генов с гораздо более быстрой сменой поколений, позволяющей в 20 раз лучше приспособиться к переменам окружающей среды, даже к таким, с которыми микроорганизмы никогда прежде не сталкивались<sup>53</sup>. Но несмотря на различие в приспособляемости, кишечник и микробиом медленно коэволюционировали (начиная с гидры), и получился симбиоз, позволивший человеку в течение сотен тысяч лет менять место обитания и рацион, наслаждаясь при этом оптимальным здоровьем.

## Здоровый кишечный коннектом

От чего зависит здоровье кишечника? Есть три тесно связанных компонента:

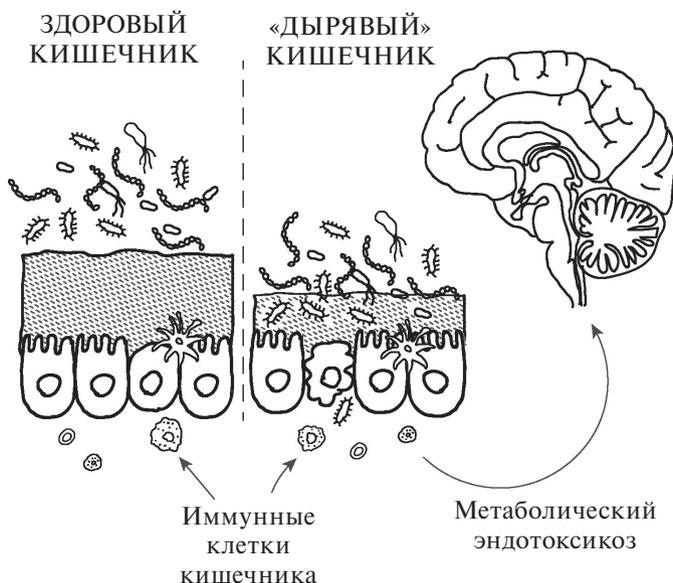
1. Эндокринная система пищеварительного тракта вырабатывает гормоны, регулирующие, помимо прочего, потребление пищи и обмен веществ.
2. Иммунная система защищает от патогенов и поддерживает аутоотолерантность — организм распознает созданные внутри него антигены как безвредные, одновременно сохраняя соответствующую реакцию на чужеродные вещества.
3. Энтеральная нервная система ЖКТ регулирует перистальтику, а также выделение и всасывание жидкости.

С метаболической точки зрения здоровый кишечник — это состояние, при котором его эндокринные клетки вырабатывают достаточно гормонов, вызывающих

чувство голода при нехватке энергии в организме и чувство сытости после приема пищи, благодаря чему мозг понимает, что пора прекратить есть. Результатом неправильной работы этого элемента кишечного коннектома может стать неукротимый голод, заставляющий человека съедать количество пищи, превышающее его энергетические потребности, из-за чего появляется лишний вес и развивается предрасположенность к диабету второго типа.

С иммунной точки зрения здоровый кишечник — это тот, в котором местные иммунные клетки изолированы от кишечной микрофлоры барьером из слоя плотно контактирующих клеток (кишечный эпителий), а также защитного слоя слизи. Эта двойная защита препятствует хронической активности иммунной системы, спровоцированной содержимым кишечника, в частности его микроорганизмами. Как показывает все большее количество исследований, кишечный барьер нарушается вредной пищей со слишком малым содержанием клетчатки и слишком большим содержанием сахара, жира, эмульгаторов, искусственных подсластителей и прочих добавок. Когда кишечные микроорганизмы не получают основной продукт, то есть разнообразные пищевые волокна, они со зверским аппетитом набрасываются на сахароподобные молекулы под названием «гликаны», или полисахариды, входящие в состав слизистой оболочки. Потеря защитного слоя из-за дефицита клетчатки приводит к тому, что отростки дендритных клеток теснее контактируют с микроорганизмами и сигнализируют глубоким частям иммунной системы о потенциальной угрозе<sup>54</sup>. В этом случае высвобождаются воспалительные молекулы, которые ослабляют плотные соединения между клетками эпителия и позволяют некоторым микробам

вступить в прямой контакт с миллионами взаимосвязанных иммунных клеток кишечника. В просторечии это состояние называется «дырявый кишечник».



С энтерально-нервносистемной точки зрения здоровье кишечника зависит от комплексной активности миллионов нервных клеток, регулирующих его перистальтику и секрецию. Эти нервные сети координируют сокращения стенок кишечника так, чтобы они помогли перевариванию пищи и ее медленному перемещению от желудка к толстой кишке. Когда кишечник полностью пуст, его нервная система вызывает ритмичные высокоамплитудные сокращения, медленно идущие через весь желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — так называемый мигрирующий моторный комплекс. С помощью этих

сокращений остатки пищи, выделений и микробов попадают из верхних отделов тракта с низкой плотностью микроорганизмов в густо заселенную толстую кишку. Если «кишечный мозг» работает недостаточно хорошо, могут возникнуть боли в животе, функциональные желудочно-кишечные расстройства вроде синдрома раздраженного кишечника или синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике.

В здоровом кишечнике эндокринная, иммунная и энтеральная нервная системы работают без всяких сбоев, обеспечивая нас питанием, регулируя потребление пищи и защищая от опасных кишечных инфекций. Эти жизненно важные функции осуществляются абсолютно независимо от нашего сознания.

## Здоровый микробиом

Если обрисовать черты здорового кишечника относительно просто, то со здоровым микробиомом все намного сложнее. Хоть порой его ошибочно и называют микробным органом, микробиом гораздо гибче любого из наших органов и потому не может быть описан в той статичной манере, в которой можно изобразить печень, почки или сердце. И это не единственная причина, затрудняющая определение здорового микробиома. Несмотря на недавний всплеск научного и общественного интереса, наше понимание по-прежнему находится на зачаточном уровне.

Серьезные исследования микробиома начались в Национальных институтах здравоохранения (*NIH*) чуть больше десяти лет назад с запуском в 2008 году проекта «Микробиом человека» (*Common Fund Human Microbiome Project*), цель которого — исчерпывающая характеристика

человеческого микробиома. Шесть лет спустя, накопив впечатляющее количество научной информации, *NIH* инициировали второй этап проекта, направленный на более полное описание профиля человеческой микробиоты и ее влияние на поддержание здоровья и развитие заболеваний. Это исследование только началось, но первый этап проекта зарядил всех оптимизмом, подобным тому, который возник в 2000 году после завершения первого анализа генома человека<sup>55</sup>. Человеческий геном оказался гораздо более сложным, чем предполагалось, и потому невероятными темпами развернулись новые исследования, раскрывшие процессы регуляции и экспрессии генов, включая важнейшую роль эпигенетики. И хотя картирование генома не дало немедленного ответа на поставленные вопросы, оно действительно способствовало фундаментальным переменам в медицине, в том числе появлению генной терапии и инженерии, а также генетического тестирования. Развитие геномики во многом уже устроило в медицине революцию.

Относительно недавнее открытие микробиома аналогичным образом вызвало бурю восторга, и многие в медицинских (и журналистских) кругах сделали поспешный вывод о том, что смогут получить немедленное объяснение загадочных симптомов хронических заболеваний и разработать методы лечения. Но в реальности мы только начали вникать в эту изошренную систему и, как в случае человеческого генома, пока не вполне понимаем ее смысл.

Раньше исследователи сообщали о существовании ядра микробиома (конкретных групп микроорганизмов, присутствующих абсолютно у каждого человека) и предполагали, что изменения его состава указывают на нездоровый микробиом. Однако современные исследования с использованием новых технологий позволили

классифицировать микробиом гораздо подробнее, чем при первоначальном рассмотрении, на уровне подвидов и штаммов\*. Эти исследования показали, что индивиду-

---

\* Биологи классифицируют микроорганизмы, как и все живое на планете, по разным таксонам (группам или категориям). Эта таксономическая система (или буквально «упорядоченная расстановка») помогает понять степень родства различных организмов. Выделяют восемь главных уровней, от наименее до наиболее специфических. На вершине иерархии находятся самые обширные таксоны, домены, которых всего три; прямо под ними расположены царства, а еще ниже — типы. В самом низу иерархии располагается буквально самая специфическая категория — вид. Каждый тип охватывает широкий спектр организмов, эволюционировавших сотни миллионов лет, в то время как вид — подгруппа организмов в пределах данного типа, находящихся в наиболее тесном родстве друг с другом. Прямо над видом стоит род — группа родственных видов. Возьмем для иллюстрации людей и больших человекообразных обезьян. Люди принадлежат царству Животных, типу Хордовых. Мы в классе Млекопитающих, отряде Приматов, семействе Гоминид. Наш род *Homo* (лат. «человек»), вид *sapiens* (лат. «разумный», хотя по этому поводу есть сомнения). Точно так же, как мы называем себя *Homo sapiens*, конкретный вид бактерий типа *Bacteroidetes*, царства Эубактерий, домена Бактерий мы называем, например, *Bacteroides fragilis*. Наши ближайшие живые родственники среди больших человекообразных обезьян — гориллы, шимпанзе и орангутаны. Они и люди составляют семейство Гоминид. Как и люди, каждый вид больших человекообразных обезьян имеет свой род. Гориллы относятся к одноименному роду *Gorilla*, включающему два вида; шимпанзе относятся к роду *Pan*, тоже представленному двумя видами; и орангутаны представляют род *Pongo* тоже с двумя видами. Люди — единственный вид рода *Homo*, хотя ранее одновременно существовали несколько других, ныне вымерших, видов, включая совсем недавно исчезнувших *Homo neanderthalensis*, или неандертальцев. Две распространенные группы бактерий *Prevotella* и *Bacteroides* — это два отдельных рода, а это значит, что систематически они отличаются друг от друга настолько, насколько мы, люди, отличаемся от наших крупных человекообразных кузенов. — *Прим. авт.*

альный микробиом обладает поразительной вариабельностью, а потому идея использования определенных видов микробов как индикаторов здоровья ошибочна. С тех пор большинство экспертов от нее отказались. Однако по сей день большинство СМИ и некоторые члены научного сообщества придерживаются мнения о том, что микробиомы разных людей достаточно схожи, чтобы по специфическому дисбалансу их состава можно было сделать вывод о плохом здоровье кишечника и диагностировать некоторые заболевания, такие как болезнь Паркинсона или Альцгеймера, синдром раздраженного кишечника или воспалительные заболевания кишечника. Одним из примеров этого постоянного непонимания служит недавнее исследование, опубликованное в журнале *Nature Communications*, авторы которого заявляют, что могут отличить здорового человека от хронически больного, просто взглянув на то, какая группа микроорганизмов преобладает в его кишечном микробиоме. Однако исследователи не обращают внимания на специфическую функцию этих микробов, идентифицируя микробные группы только до уровня вида (но не штамма), а точность прогноза составляет лишь 73,7%.

Теперь мы знаем, что в индустриальном обществе у здоровых людей лишь 10% общих микробных штаммов. Это открытие навело исследователей на мысль о существовании функционального ядра как признака здорового микробиома<sup>56</sup>. Ведь в конце концов не микроорганизмы, а синтезируемые ими вещества и сигнальные молекулы переносят послания, взаимодействуют друг с другом и общаются с кишечником, иммунной системой, головным мозгом и остальным организмом. Благодаря метатранскриптомике и метаболомикой

(научные дисциплины, изучающие экспрессию генов и синтез молекул в микробиоме) сегодня известно, что у здоровых людей разнообразные сообщества кишечных микроорганизмов продуцируют сходный набор метаболитов и сигнальных молекул. Именно молекулы позволяют микробам общаться друг с другом и взаимодействовать с кишечником, а потому и составляют то самое функциональное ядро.

Кроме ядра есть и другие признаки здорового кишечного микробиома. Нормальная работа кишечника зависит от богатства и разнообразия населяющих его микроорганизмов. В приведенном контексте богатство — это общее количество бактериальных видов, а разнообразие — равномерность их распределения. Возьмем в качестве примера насекомых: их богатство — это присутствие разнообразных видов мух, пчел, бабочек, ос, блох и т. д. Однако если 90% представлено мухами, это никакое не разнообразие, и не важно, в каком количестве присутствуют другие виды насекомых. Исследователи обнаружили, что высокое разнообразие кишечного микробиома в целом ассоциируется со здоровьем и долговременной стабильностью<sup>57</sup>. Отсутствие разнообразия, напротив, делает кишечник уязвимым перед инфекциями и характерно для многих заболеваний, включая ожирение, воспалительные заболевания кишечника, диабет первого и второго типов. Неслучайно за несколько последних десятилетий мы утратили ключевые микробные штаммы, а богатство и разнообразие кишечного микробиома жителей развитых стран стабильно снижаются<sup>58</sup>.

Разнообразие чрезвычайно важно для двух других признаков здоровья кишечного микробиома: