

**ВІДКРИТИЙ МІЖНАРОДНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ «УКРАЇНА»**

**Факультет біомедичних технологій  
Кафедра мікробіології, сучасних біотехнологій та екології**

**Л. Б. Зелена,  
Н. М. Сергійчук**

**МІКРОЕКОЛОГІЯ ЛЮДИНИ  
Опорний конспект лекцій**

**КИЇВ  
2015**

## ЛЕКЦІЯ 1

### Тема: ЛЮДИНА ЯК КОМПЛЕКС МЕТА- І МІКРОСКОПІЧНИХ КОМПОНЕНТІВ. МІКРОБІОТА

#### ПЛАН

1. Поняття мікробіома/мікробіоти. Загальна характеристика мікробіоти людини.
2. Облігатна, факультативна і транзиторна мікробіота.
3. Фактори формування колоній і агрегатів мікроорганізмів у людському тілі.
4. Значення мікробіоти тіла для організму людини.

#### ОСНОВНІ ТЕЗИ

1. Найчисельнішими мешканцями нашої планети є бактерії. Бактерії, що мешкають в одній екологічній ніші, утворюють складну систему міжвидового узагальненого метаболізму, найбільш ефективно використовують наявні ресурси: запаси поживних речовин, кисень, світло. Такі бактеріальні конгломерати називають мікробіотою. Термін мікробіота або мікробіом вперше був введений Джошуа Ледербергом і визначається як сукупність мікроорганізмів, їх генетичного матеріалу і взаємовідносин всередині екологічної ніші.

З екологічної точки зору людина – це складна система, до якої входять макроскопічний елемент (людське тіло) і мікроскопічний компонент (сукупність мікроорганізмів, що заселяють це тіло). Лише 10% клітин, що входять до складу організму людини, є власне клітинами людини. 90% належать бактеріям, що населяють різні біотопи людини. Тобто, *Homo sapiens* є «суперорганізмом», в якому співіснує велика кількість різних організмів.

Загальна характеристика мікробіоти людини:

- Загальна кількість мікроорганізмів у дорослої людини складає приблизно  $10^{14} - 10^{15}$  (що в 10 – 100 разів перевищує чисельність його власних клітин), а сумарна біомаса дорівнює 2 кг;
- Загальна кількість мікроорганізмів, що виявляють у тілі людини в різні періоди його життя, складає більше 500 видів;
- Зміна генерації мікроорганізмів відбувається в період від 1 до 7 днів, залежно від темпів розмноження.

2. За тривалістю перебування в тілі розрізняють підгрупи мікроорганізмів:

- 1) Облігатна мікробіота. Складає до 90% усіх мікроорганізмів, що заселяють організм; є обов'язковою, постійно перебуває у тілі; для свого існування потребує перебування у людському тілі.
- 2) Супутня мікробіота (9%). Утворює факультативну підгрупу, яка не має потреби постійного перебування у тілі.

3) Випадкова мікробіота (0,01%). Транзиторна підгрупа мікроорганізмів, які тимчасово перебувають в тілі з різних причин.

3. Стабільність людського організму, що є своєрідною екосистемою, що має організаційні та контрольні механізми, забезпечується завдяки діяльності всіх структурних компонентів (клітин, тканин, органів і систем) та інтегруючих систем (нервової, ендокринної, серцево-судинної та імунної). Зв'язок «людина-мікробіота» відіграє об'єднуючу роль у вигляді допоміжних систем.

Фактори, завдяки яким мікроорганізми можуть формувати колонії та агрегати в організмі людини: а) фізичний контакт і проникність між клітинами-тканинами тіла і мікроорганізмами; б) генетична схильність та метаболічний обмін; с) інформаційно-комунікаційні механізми.

4. Значення мікробіоти тіла для організму людини:

- 1) Бар'єр. Пристінкова мікробіота кишечника колонізує слизову оболонку у вигляді мікроколоній, утворюючи своєрідну біологічну плівку. При цьому бактерії перешкоджають проникненню всередину організму і шкідливих мікробів, і продуктів їх життєдіяльності.
- 2) Захист. Нормальна мікробіота є одним з найважливіших факторів природної резистентності організму, так як проявляє високу антагоністичну дію по відношенню до інших, у тому числі патогенних бактерій, перешкоджаючи їх розмноженню в організмі.
- 3) Метаболізм. Мікробіота, особливо товстого кишечника, бере участь у процесах травлення, у тому числі в обміні холестерину і жовчних кислот. Важлива роль мікробіоти полягає також у тому, що вона забезпечує організм людини різними вітамінами, які синтезуються її представниками (вітамін В1, В2, В6, В12, К, ніотинова, пантотенова, фолієва кислоти та ін.). Ці вітаміни забезпечують більшу частину потреб в них організму. Мікробіота регулює водно-сольовий обмін і газовий склад кишечника.
- 4) Детоксикація. Мікроорганізми інгібують виділення токсину деякими мікроорганізмами, беруть участь у детоксикації ксенобіотиків (чужорідні речовини) і токсичних продуктів метаболізму, що потрапляють із зовнішнього середовища в організм, шляхом їх перетворення на нетоксичні продукти, руйнують канцерогенні речовини.
- 5) Стимуляція імунної системи. Мікробіота своїми антигенними факторами стимулює розвиток лімфоїдної тканини організму, утворення антитіл і, таким чином, сприяє підтримці гомеостазу слизових оболонок.

## ЛЕКЦІЯ 2

Тема: ФАКТОРИ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ ЦІЛІСНІСТЬ МІКРОБІОТИ ЛЮДИНИ. 1. ФІЗИЧНИЙ СИСТЕМОФОРМУЮЧИЙ ФАКТОР МІКРОБІОТИ

## ПЛАН

1. Біоплівки, консорціуми бактерій. Структура біоплівок.
2. Формування міжклітинних контактів.
3. Проникність бактерій крізь слизові оболонки.

## ОСНОВНІ ТЕЗИ

Дослідження внутрішньопопуляційних зв'язків мікробіоти людини виявили, що це цілісна система (мікробіоценоз) зі збалансованими якісними (видовий склад) та кількісними характеристиками.

Виділяють декілька головних системоформуючих факторів мікробіоти: фізичний, інформаційний, генетичний і метаболічний.

1. Під час росту у рідкому середовищі або на поверхні твердого субстрату (як в штучних, так і в природних умовах) мікроорганізми проявляють тенденцію до встановлення тимчасових або постійних фізичних контактів. Морфологічно це виражено у формуванні різних за формою, розміром та внутрішній будові колоній та агрегатів або інших утворень.

Прикріпленні до поверхні асоціації мікробів називаються біоплівками. У природі спостерігають об'єднання у межах одного агрегату декількох видів метаболічно пов'язаних мікроорганізмів (такі асоціації називають консорціумами). Консорціуми, що містять декілька десятків видів мікробів, називають бактеріальними матами. Встановлено, що біоплівки і бактеріальні мати часто мають складну тривимірну структуру, що характеризується закономірною топографією видів мікроорганізмів, що їх заселяють (відповідно до їх метаболічних потреб та функцій). Як правило, нижній ярус займають анаеробні мікроорганізми, проміжний – факультативні анаероби, поверхневий – аероби. Вважається, що такі утворення є свого роду біореакторами з чітко вираженою функціональною структурою. На користь цього свідчать такі факти, як наявність у біоплівках (біоматах) системи каналів, за допомогою яких здійснюється водопостачання, розподіл поживних субстратів і видалення продуктів життєдіяльності мікробів. Крім того, в біоплівках виявлені особливі лакуни, що виконують функцію повітропроводів.

2. Докладне дослідження фізичних зв'язків між мікроорганізмами різних багатоклітинних бактеріальних структур показало, що між їх членами можуть встановлюватися міжклітинні контакти декількох видів. В одних випадках вони формуються шляхом утворення мікробами тонких ниткоподібних виростів (пілей), в інших – за допомогою злиття зовнішніх шарів клітинної стінки сусідніх клітин (чому сприяє пептидоглікан муреїн, який входить до їх складу). Іноді у формуванні міжклітинних контактів бере участь зовнішня мембрана оболонки бактерій (у деяких мікробів поряд з плазмалемою є зовнішня мембрана). Вважається, що важливу роль у реалізації фізичних взаємодій між мікроорганізмами відіграє позаклітинний матрикс, організований у вигляді капсул або флокули – «острівців» колоїду з зануреними в нього мікробами. На частку матриксу припадає близько 85%

від загального об'єму біоплівки. Його компоненти, головним чином, складні полісахариди і білки, синтезуються самими бактеріями.

Для утворення біоплівки і підтримки її цілісності важливе значення має рухливість певних мікроорганізмів. Необхідно зазначити, що мікроорганізми вступають у безпосередні контакти не тільки між собою, а й з клітинами епітеліального пласта, на якому формується біоплівка. Процес утворення цих контактів у більшості випадків носить складний, регульований з боку обох партнерів, характер і, таким чином, сприяє інтеграції мікробного угруповування і системи мікробіота-макроорганізм. Даний тип фізичних взаємодій реалізується за допомогою особливих білкових молекул оболонки мікробів – адгезинів і відповідних рецепторів плазмалеми клітин епітелію. Зокрема, у випадку епітелію кишечника, покритого шаром слизу, мікроорганізми «підлаштовують» під себе хімічну структуру останнього шляхом індукції секреції певних його компонентів келихоподібними клітинами. Ключову роль у даному процесі відіграють сигнальні рецептори у складі плазматичної мембрани даних епітеліоцитів.

3. Фізичні взаємодії, як інтегруючий фактор мікробіоти, відбуваються і на макрорівні системи «мікробіота – організм людини». Дослідження останніх років показали, що просторова роз'єднаність різних біотопів людського організму є відносною. Результати ряду досліджень вказують на проникність слизових оболонок, а саме їх епітелію, для мікроорганізмів (безпосередньо або всередині клітин-мігрантів – лейкоцитів, макрофагів і ін.) та їх перенесення з одного мікробного біотопу в інший. Вважають, що для одних бактерій цей процес носить постійний характер, для інших – транзиторий і може посилюватися (провокуватися) різними факторами (травма, оперативні втручання, стрес, отруєння, порушення кровопостачання та ін.).

### **ЛЕКЦІЯ 3**

Тема: ФАКТОРИ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ ЦІЛІСНІСТЬ МІКРОБІОТИ ЛЮДИНИ. 2. ІНФОРМАЦІЙНИЙ ФАКТОР МІКРОБІОТИ

#### **ПЛАН**

1. Бактеріальні феромони.
2. Механізми міжклітинних взаємодій – ефект кворума і механізм його реалізації .

#### **ОСНОВНІ ТЕЗИ**

1. Внутрішньоклітинні і міжклітинні інформаційні механізми є обов'язковим фактором у процесі адаптації та заселення спільнотами мікроорганізмів тіла людини. Важливим фактором інтеграції спільнот мікроорганізмів є так звані «бактеріальні феромони». Це різні за хімічною природою агенти (білки, олігопептиди, модифіковані амінокислоти, ліпіди та

ін.), які синтезуються самими бактеріями і виконують сигнальні функції. При цьому обмін хімічними сигналами відбувається як усередині популяції одного виду бактерій, так і між популяціями різних видів мікроорганізмів. Від звичайних продуктів бактеріального метаболізму ці речовини відрізняють такі властивості, як висока біологічна активність (у дуже низьких концентраціях) і відсутність необхідності попереднього розщеплення для прояву їх фізіологічного ефекту. Показано, що бактеріальні феромони не тільки беруть участь у регуляції таких життєво важливих функцій, як розмноження, кон'югація, споруляції, продукція антибіотиків, утворення біоплівки та ін., але й забезпечують колективну поведінку мікроорганізмів. Як приклад можна навести колонізацію тварин і рослин патогенними бактеріями. Мікроби не атакують клітини господаря, не виробляють фактори патогенності до тих пір, поки щільність їх популяції (число на одиницю об'єму) не досягне необхідної величини. Саме в цей момент відбувається звільнення феромонів з частини бактерій, що є сигналом для активації відповідних біохімічних систем у решти мікроорганізмів. Очевидно, що така тактика поведінки мікробного співтовариства гарантує успішний розвиток інфекційного процесу.

2. Прокаріоти використовують складні сигнальні механізми для адаптації до змін навколишнього середовища, у тому числі до зміни рН, температури, осмотичного тиску та доступності поживних речовин. До таких механізмів відноситься двохкомпонентна сигнальна система, що складається з білкового сенсора, який сприймає зовнішній сигнал, і регулятора відповіді, який контролює експресію частини генів, посилюючи таким чином адаптаційну відповідь. Передача сигналу і регуляція активності генів здійснюється шляхом фосфорилування двох регуляторних компонентів. Такий загальний тип сенсорних систем є найбільш добре вивченим в даний час. Однак існує альтернативна система проведення сигналу, що не використовує для свого функціонування перенесення фосфату. У даному випадку контроль регуляції експресії генів здійснюється за допомогою невеликих дифузійних молекул, до яких застосовують термін аутоіндукторів. Такі сигнальні молекули дозволяють індивідуальним бактеріальним клітинам почати спільну дію тільки тоді, коли буде досягнута гранична щільність бактеріальної популяції або кворум. Для опису здатності певних бактерій відстежувати власну популяційну щільність і модулювати експресію відповідних генів був запропонований термін *quorum sensing* або ефект кворуму. Кворумні регуляторні системи ґрунтуються на дії двох основних компонентів: низькомолекулярної дифузійної сигнальної молекули, концентрація якої збільшується відповідно до зростання популяції, і білкового фактора транскрипції, який при взаємодії з сигнальною молекулою активує транскрипцію відповідних генів.

## ЛЕКЦІЯ 4

Тема: ФАКТОРИ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ ЦІЛІСНІСТЬ МІКРОБІОТИ ЛЮДИНИ. 3. ГЕНЕТИЧНИЙ І МЕТАБОЛІЧНИЙ ФАКТОРИ

### ПЛАН

1. Генетичний інтегруючий фактор мікробіоти.
2. Метаболічний фактор цілісності мікробіоти.

1. Роль спадкового чинника в інтеграції мікробних спільнот полягає, в першу чергу, в обміні генетичними елементами (фрагментами бактеріальної ДНК, плазмідами, IS-послідовностями та ін.) між представниками одного й різних видів мікроорганізмів. У такому випадку мікробіоту можна розглядати як сховище (генофонд) мікробних генів. Дослідженнями останніх років встановлено, що представники мікробного співтовариства обмінюються генетичним матеріалом не тільки між собою, а й з клітинами макроорганізму, в першу чергу, клітинами епітелію. Основним результатом такого «бартеру» для мікробіоти є придбання рецепторів та інших антигенів господаря, що роблять її толерантною для імунної системи макроорганізму. Клітини організму хазяїна включають у свій антигенний профіль деякі бактеріальні антигени. Завдяки цим процесам досягається досить високий ступінь специфічності генетичної структури мікробіоти, що заселяє певні області організму людини.

2. Однією з важливих умов інтеграції мікробних спільнот є метаболічна кооперація. Тобто така організація метаболічних взаємовідносин між мікроорганізмами різних видів, яка забезпечує найбільш ефективне використання наявних (а також тих, що проходять через біоплівку) поживних субстратів з найменшими наслідками щодо зміни фізико-хімічних параметрів мікросередовища. Наочною ілюстрацією тісних метаболічних і функціональних взаємозв'язків між представниками мікробного співтовариства є тандем еубактерій і метаногенних архебактерій кишечника. Одним з побічних продуктів життєдіяльності еубактерій є водень, який суттєво необхідний для процесу утворення метану архебактеріями. У нормальних фізіологічних умовах між партнерами даного мікробного консорціуму на базі зворотних зв'язків встановлюються збалансовані відносини, завдяки чому рівень продукції метану підтримується на відносно постійному рівні.

Спільне функціонування фізичних, інформаційних, генетичних і метаболічних факторів забезпечує цілісність бактеріальних спільнот і зумовлює соціальний характер їх спільних функціональних дій (живлення, дихання, виділення), адаптивних перебудов і захисних реакцій (колективний імунітет).

## ЛЕКЦІЇ 5 - 6

### Тема: КІЛЬКІСНА ТА ЯКІСНА ХАРАКТЕРИСТИКИ МІКРОБІОТИ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ. ПОРУШЕННЯ НОРМАЛЬНОГО СКЛАДУ МІКРОБІОТИ. ДИСБІОЗ: ПРИЧИНИ І МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ

#### ПЛАН

1. Механізми підтримання кількісних і якісних характеристик мікробіоти.
2. Причини виникнення дисбіозу.
3. Сценарії розвитку дисбіозу.
4. Порухення нормального складу мікробіоти і хвороби людини.
5. Корекція дисбіозу

1. У процесі тривалої коеволюції макроорганізму і мікроорганізмів у першого сформувалися спеціальні механізми для підтримки кількісних і якісних характеристик мікробіоти на рівні, оптимальному для їх взаємодії. Умовно їх поділяють на фізичні, хімічні та біологічні.

До фізичних відносять десквамацію клітин епітелію (або рогових лусочок), виведення слизу з розташованими в ньому бактеріями завдяки мерехтінню війок епітеліоцитів, перистальтиці порожнистих м'язових органів, руху ворсинок слизової оболонки і т.д.

Хімічні чинники – це мінеральні компоненти секретів, які регулюють рН (соляна кислота, бікарбонат-іони та ін.), травні ферменти, жовчні кислоти.

Біологічні фактори представлені бактерицидними агентами, що входять до складу різних секретів (лізоцим, секреторні імуноглобуліни та ін.), та імунокомпетентними клітинами (в першу чергу, Т-лімфоцитами) – елементами місцевого імунного апарату слизових оболонок і шкіри. Ці клітини відіграють провідну роль у знищенні епітеліоцитів, інфікованих патогенними мікробами, і залученні у вогнище запалення інших лімфоцитів. Крім того, Т-лімфоцити, завдяки наявності особливих рецепторів, здатні мігрувати з одного біотопу організму хазяїна (де первинно виникає імунна відповідь) в інші органи і, передаючи інформацію про патогенного агента, здійснювати захист на системному рівні. Вагомий внесок у регуляцію видового складу мікробіоти вносять також нейтрофільні гранулоцити. Зокрема, ці лейкоцити здатні проходити крізь епітелій кишечника і безпосередньо взаємодіяти з мікроорганізмами (в першу чергу, патогенними), знищувати їх або обмежувати розмноження.

2. Якщо відхилення кількісних і якісних характеристик мікробіоти виходять за межі, в яких вони можуть бути компенсовані за рахунок власних фізіологічних механізмів макроорганізму, розвивається патологічний стан – дисбіоз.

Факторами, що призводять до його виникнення, найчастіше виступають тривалий стрес, неадекватні антибіотикотерапія і гормонотерапія, радіоактивне опромінення, різка зміна кліматичних умов та ін. Серед факторів, що провокують розвиток дисбіозу, також виділяють:



тривале перебування в екстремальних умовах (підводне плавання, космічні польоти, антарктичні експедиції, знаходження у зонах з підвищеним радіоактивним випромінюванням), нераціональна антибіотикотерапія, алергізація організму.

3. Важливо підкреслити, що дисбіоз не є самостійним захворюванням, а виникає, як правило, у формі ускладнення основної хвороби та проявляється у вигляді певних симптомів, що доповнюють клінічну картину провідного захворювання. Наприклад, у випадку гіпотрофій у дітей (внаслідок перенесеного важкого захворювання, хронічного дефіциту харчування, відставання загального фізичного розвитку) на виникнення дисбіозу вказують поява локальних запальних процесів тією чи іншою мірою поширеності (стоматит, заїди, гіперемія слизових оболонок, ентерит та ін), неповне засвоєння поживних речовин, зниження ваги, діарея. Бактеріологічний аналіз калових мас, як правило, показує значне зниження (аж до повного зникнення) вмісту симбіонтних мікроорганізмів (біфідобактерій, лактобацил і ін.) та підвищення рівня умовно-патогенних мікробів (патогенних видів ентеробактерій і кишкової палички, псевдомонад, мікроскопічних грибів та ін.). Паралельно з цим відбувається «забруднення» тонкої кишки мікроорганізмами товстої кишки, що характеризуються патогенними властивостями, з подальшим їх розповсюдженням (у важких випадках) за межі кишечника і заселенням внутрішніх органів.

Така перебудова мікробного профілю кишкової мікробіоти супроводжується глибокими порушеннями її головних функцій – антагоністичної активності відносно патогенних мікроорганізмів, травної функції (гідроліз полісахаридів), біосинтетичної функції (продукція вітамінів, незамінних амінокислот та ін.). Крім того, в цих умовах у результаті посиленого розмноження і загибелі певних видів мікроорганізмів можуть утворюватися токсичні для макроорганізму продукти.

Як показали дослідження останніх років, порушення взаємин макроорганізму і мікробіоти може розвиватися за іншим сценарієм, ніж наведений вище. У відповідь на стресові по відношенню до симбіонтних мікроорганізмів чинники (прийом антибіотиків, протизапальних препаратів та ін.) у них починають активно синтезуватися стресові білки. Взаємодія цих білків з клітинною оболонкою бактерій змінює антигенну структуру (фенотип) мікроорганізмів. Стресові білки характеризуються високою імунногенністю і ефективно взаємодіють з рецепторами покривного епітелію. Рецепторні структури епітеліальних клітин забезпечують толерантність макроорганізму по відношенню до власної мікробіоти. Активація цих рецепторів стресовими білками активує каскад реакцій місцевого, а потім загального (адаптивного) імунітету. Епітеліоцити починають виробляти антимікробні речовини (які підтримують синтез стрес-білків мікроорганізмами) і гуморальні фактори, що стимулює надходження в дану ділянку лейкоцитів, макрофагів та інших учасників імунних реакцій. Ініціюється утворення специфічних Т-лімфоцитів і синтез відповідних

антитіл. Однак, парадокс полягає у тому, що мішенню для атаки є не патогенні мікроби, а активовані симбіонтні мікроорганізми з перекрученою антигенною структурою, які не є небезпечними для організму. Така мобілізація сил природного та адаптивного імунітету не проходить безслідно як для органу, де відбуваються ці події, так і для організму в цілому. В органі формується вогнище запалення, для якого характерний високий рівень продукції протизапальних біологічно активних факторів. З цим пов'язують деструктивний характер (руйнування тканин) і хронічний перебіг даного запального процесу. Встановлено, що за таким механізмом розвиваються хронічний пародонтит і деякі запальні захворювання сечо-статевої системи (хламідіоз). Виникнення таких аутоінфекцій може супроводжуватися розвитком або загостренням інших, у тому числі неінфекційних, захворювань (ревматоїдний артрит, бронхіальна астма, атеросклероз, цукровий діабет, алергія та ін.)

4. Порушення кількісного і якісного складу мікробіоти людини може сприяти або й зумовити деякі захворювання:

- Результати досліджень останніх років показали взаємозв'язок змін кишкового біоценозу і ожиріння. У результаті надлишкової мікробної ферментації харчових волокон і деяких інших субстратів в організм господаря потрапляє невелика кількість додаткової енергії, що може з часом сприяти збільшенню ваги. Крім того, показано, що мікробіота впливає на гени, що регулюють використання і запасання енергії.
- Показано позитивний вплив антибіотиків на глікемічний індекс щурів зі схильністю до цукрового діабету. У щурів без діабету також виявлено достовірно нижчий вміст *Bacteroidetes*. Імовірно, прийом кишкових антисептиків призводить до зниження активності системного запалення у відповідь на зменшення антигенної стимуляції, яке може сприяти деструкції  $\beta$ -клітин підшлункової залози.
- Відомо, що у регуляції ліпідного обміну істотне значення має підтримання якісного та кількісного складу мікробіоти кишечника. Порушення кишкової мікробіоти зустрічається у 90% хворих з серцево-судинними захворюваннями. Також надлишковий бактеріальний ріст і транслокація мікроорганізмів кишечника призводять до активації системної запальної відповіді, пов'язаної з патогенезом хронічної серцевої недостатності.
- Мікроорганізми здатні до об'єднання своєї ДНК з нашою власною, що потенційно веде до генетичних мутацій, пов'язаних з аутоімунними хворобами. Ймовірно, у цьому випадку імунна система синтезує антитіла до фрагментів ДНК, які сформувалися у процесі фагоцитозу або апоптозу інфікованих клітин. Можливо, розшифровка мікробіома дозволить розширити розуміння патогенезу аутоімунних хвороб. Корекція надлишкового бактеріального росту в кишці призводить до зменшення вираженості аутоімунних процесів.

- Мікроорганізми також можуть блокувати механізм репарації ДНК, що призводить до раннього старіння, апоптозу або раку.

5. У результаті багаторічних досліджень мікробіоти організму людини в нормальних і патологічних умовах були розроблені науково обгрунтовані підходи до корекції дисбіозів, основні з яких зводяться до наступних.

Методи корекції дисбіозу:

- Відміна антибактеріальних препаратів;
- Застосування препаратів, що містять бактеріофаги (бактеріофаги характеризуються вибірковою здатністю вбивати патогенні бактерії);
- Застосування синтетичних препаратів, що вибірково пригнічують розвиток агресивних видів мікробіоти – стафілококів, дріжджів та ін.;
- Застосування пребіотиків – речовин, що є харчовим субстратом для власної мікробіоти кишечника і стимулюють її розмноження;
- Використання пробіотиків – живі мікроорганізми, що мають антагоністичні властивості по відношенню до патогенних і потенційно патогенних мікроорганізмів, а також стимулюють імунітет;
- Використання сорбентів; комплексних імунних препаратів; препаратів, що містять продукти життєдіяльності нормальної мікробіоти (пригнічення патогенних мікробів);
- Функціональне харчування. Наприклад, висівки, овочі, фрукти, вітаміни; продукти, збагачені живими культурами мікроорганізмів (кисломолочні суміші); продукти, що стимулюють розмноження власних біфідобактерій у кишечнику (картопляний, рисовий відвари, морква, гарбуз, соя). При цьому для поліпшення засвоєння харчових компонентів рекомендується прийом ферментних препаратів.

## ЛЕКЦІЯ 7

### Тема: ПРОБІОТИКИ І ПРЕБІОТИКИ. ХАРАКТЕРИСТИКА І ЗАСТОСУВАННЯ

#### ПЛАН

1. Пробиотики. Визначення і характеристика.
2. Пребіотики: їх властивості і порівняльна характеристика з пробіотиками.

#### ОСНОВНІ ТЕЗИ

До препаратів, що нормалізують мікробіоту кишечника людини, відносять пробіотики і пребіотики.

1. Пробиотики – це живі мікроорганізми, щодо яких наукові дослідження показали, що вони можуть бути корисні для нашого здоров'я. Найчастіше це бактерії, але можуть бути й інші організми, такі як дріжджі.

Більшість пробіотиків-бактерій відносять до двох родів: лактобактерії (*Lactobacillus*) і біфідобактерії (*Bifidobacterium*), хоча важливо пам'ятати, що

існує багато інших видів бактерій-пробіотиків. Кожен рід бактерій містить значну кількість видів, у кожного виду є різні штами. Різні штами можуть бути по-різному корисними для різних органів людини. Наприклад, штам Shirota виду *Lactobacillus casei* підтримує імунну систему і допомагає просуванню їжі через кишечник, штам Vulgaricus виду *Lactobacillus delbrueckii* корисний для пацієнтів, не здатних перетравлювати лактозу, що міститься в натуральному молоці і більшості молочних продуктах. Загалом, не всі пробіотики однакові і не всі вони працюють однаково.

Властивості пробіотиків:

- підвищення ефективності імунної системи шляхом секреції антитіл до певних вірусів;
- продукція речовин, що запобігають різним інфекціям;
- запобігання прикріпленню до стінки кишечника шкідливих для людини бактерій і гальмування їх росту;
- стимулювання зміцнення слизового шару в кишечнику в якості бар'єру проти інфекцій;
- інгібування секреції або знешкодження токсинів, що виділяються деякими "поганими" для людського організму бактеріями;
- синтез вітамінів, необхідних для метаболізму їжі, запобігання анемії, яка виникає при нестачі вітамінів В6 і В12, а також підтримки здоров'я шкіри та нервової системи.

2. Згідно з визначенням, яке сформулювали G.Gibson і M.Roberfroid, до пребіотиків належать вуглеводи, які одночасно характеризуються двома важливими властивостями:

- не перетравлюються і не всмоктуються у верхніх відділах травного тракту;
- селективно ферментуються мікробіотою товстої кишки, стимулюючи активне зростання корисних мікроорганізмів.

Ключовим моментом у характеристиці пребіотиків є їх вибіркоче стимулювання корисних для людського організму представників кишкової мікрофлори, до яких в першу чергу відносять біфідобактерії та лактобацили.

Пребіотики – це вуглеводи, що складаються з двох або більше молекул, з'єднаних між собою бета-глікозидними зв'язками. Ферментна система людини не містить бета-глікозидаз, тобто ферментів, що розщеплюють такі зв'язки. Тому пребіотики не перетравлюються у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, а їх гідроліз здійснюється нормальною мікробіотою кишечника, де вони виступають як харчові субстрати. Кількість бета-глікозидних зв'язків між молекулами пребіотика визначає їх пребіотичний індекс, тобто їх здатність стимулювати ріст і розвиток нормальної мікробіоти кишечника. Лактулоза, що містить на дві молекули один бета-глікозидний зв'язок, має найвищий пребіотичний індекс і визнана золотим еталоном у класі препаратів-пребіотиків.

## ЛЕКЦІЯ 8

Тема: ПРОЕКТ «МІКРОБІОМ ЛЮДИНИ». МІКРОБІОТА ТІЛА ЛЮДИНИ

### ПЛАН

1. Основні цілі і досягнення проекту «Мікробіом людини».
2. Мікробіота тіла людини.

### ОСНОВНІ ТЕЗИ

1. У 2007 році Національний інститут здоров'я США (National Institutes of Health [NIH], USA) запустив 5-річний проект «Мікробіом людини» (Human Microbiome Project). Його метою стало визначення всього видового і кількісного складу мікробіоти здорової людини шляхом аналізу нуклеотидної послідовності ДНК мікроорганізмів. Перший етап роботи був завершений улітку 2012 р. У роботі над проектом взяли участь близько 200 вчених з 80 мультидисциплінарних дослідних інститутів. Загальна вартість дослідження склала 173 мільйони доларів. Для аналізу вчені взяли зразки тканин з 15 місць на тілі 129 чоловіків і з 18 місць у 113 жінок. Всі добровольці – здорові люди у віці від 18 до 40 років – надали по три зразка слизової з внутрішньої сторони шік, носа, шкіри за вухом і ліктьового згину, а також фекальні проби.

Головні завдання проекту «Мікробіом людини»:

- Дослідження мікробних угруповань, асоційованих з організмом людини;
- Визначення чи існує спільний (однаковий) коровий мікробіом людини (чи мають окремі організми однаковий мікробіом);
- Чи пов'язані зміни у мікробіомі людини із захворюваннями (змінami здоров'я людини);
- Розвиток нових технологічних і біоінформатичних інструментів необхідних для вирішення цих питань;
- Вирішення етичних, правових і соціальних наслідків проведення дослідження мікробіому людини.

За результатами генетичного аналізу біоматеріалу було встановлено, що в людському організмі мешкає понад 10 тисяч видів різних мікробів. Саме мікроби забезпечують життєдіяльність людини значною частиною генетичної, а отже, білкової інформації: мікробіом привносить у тіло людини близько 8 млн. унікальних генів. Бактеріальних генів в людині в 360 разів більше, ніж власне людських.

2. Людина народжується стерильною. У перші години життя відбувається заселення її тіла різноманітними мікроорганізмами. Впродовж життя мікробіота тіла людини змінюється декілька разів.

Кількісний і якісний склад залежать від:

- Статті;
- Віку;
- Соціальних умов;

- Стану нервової системи;
- Стану серцево-судинної системи;
- Особливостей живлення та ін.

До складу нормального мікробіому людини входять представники умовно-патогенних мікроорганізмів, що здатні спричиняти захворювання. В організмі людини міститься велика кількість різних специфічних антимікробних факторів, що стримують безконтрольний розвиток мікробіоти.

Стерильні порожнини у тілі людини:

- Серцева і кровоносна система;
- Головний і спинний мозок;
- Лімфатична система;
- Спинномозкова рідина;
- Сечовий міхур;
- Порожнини середнього вуха;
- Глибинні тканини і синовіальні рідини суглобів.

Мікробіота шкірних покривів. Постійна мікробіота представлена в основному епідермальними і сапрофітними стафілококами *Staphylococcus saprophyticus*, *St. epidermicus*. Зустрічаються також мікрококи і сарцини.

Місця локалізації: роговий шар, волосяні мішечки, сальні протоки.

У місцях виходу потових залоз: непатогенні кислотостійкі мікобактерії. У складках шкіри: *Candida*.

Волосяна частина голови: гриби *Epidermiphyton*, *Microsporium* і *Trichophyton*.

Мікробіом ока. Слизова ока містить у невеликій кількості лізоцим.

Непатогенні стафілококи, зустрічається *Corynebacterium xerosis*

Мікробіом вуха. У внутрішньому і середньому вусі мікроорганізмів немає. Зовнішнє вухо: невелика кількість бактерій – псевдомонади, *Candida*.

Мікробіом носової порожнини. Корінебактерії, Гр<sup>-</sup> коки (непатогенні нейсерії), непатогенні стафілококи.

Мікробіом носоглотки, як правило, постійний впродовж тривалого часу. Можуть входити патогенні види: пневмокок, гемолітичний стрептокок, менінгокок.

Мікробіота ротової порожнини. Мікрококи, у тому числі анаеробні види *Veillonella*, *Peptococcus* і *Peptostreptococcus*, стафілококи, α-, β- і γ-стрептококи, ентерококи, пневмококи, різні види *Neisseria*, *Haemophilus*, молочнокислі бактерії, Гр<sup>-</sup> бактерії групи кишкової палички і протеї, анаеробні неспорогенні бактерії роду *Bacteroides*, дифтероїди, борелії (*B. vincentii*, *B. buccalis*), трепонеми (*T. macrodentium*, *T. microdentium*), лептоспіри (*L. dentium*), вібріони (*V. buccalis*) та спірили (*S. sputigenum*). Різні види *Leptothrix*, *Nocardia*, *Streptomyces*, дріжджі (*Candida*) найпростіші (*Entamoeba buccalis*, *E. dentalis*).

Мікробіом шлунку. Більшість бактерій гине: шлунковий сік містить соляну кислоту. Кислотостійкі і спорогенні бактерії. Зниження кислотності – сарцини, дріжджі.

Мікробіом тонкого кишечника. Ентерококи, молочнокислі бактерії, кишкова паличка, стафілококи, сарцини, дріжджі.

Мікробіом товстого кишечника. *Escherichia coli*; *Streptococcus ovalis*, клостридії, анаеробні неспорогенні бактерії, протей, спорогенні аероби, дріжджі.

Склад мікробіоти кишечника людини:

- Чисельність популяції мікробів кишківника людини сягає 100 триліонів і є в 10 разів більшою, ніж загальна кількість соматичних і статевих клітин.
- Більше 99% симбіотичних бактерій, що населяють кишково-шлунковий тракт, є облигатними анаеробами і належать до понад 10000 видів (представники лише 700 – 1000 видів можуть бути культивовані).
- Геном людини нараховує приблизно 28000 різних генів; а мікробіом кишечника містить 400000-600000 генів. Велика кількість генів еукаріотичних клітин (людини) має походження з мікробіома (у тому числі вірусів).

Мікробіом піхви. Змінюється тричі. У новонароджених наявні лише лактобактерії Дедерлейна. Впродовж 10 років бактерій практично немає (іноді є анаероби). З настанням статевої зрілості розмножуються у великій кількості лактобактерії Дедерлейна, іноді коки. *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. cellobiosum*.

Мікробіом передньої частини сечовивідного каналу у чоловіків. Стафілококи, дифтероїди

## СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Волошин С.А., Капрельянц А.С. Межклеточные взаимодействия в бактериальных популяциях//Биохимия, 2004, 11, с.1555-1564.
2. Доморадский И.В., Бабин В.Н., Хахоев Т.Х. Противоречия микроэкологии// Российский химический журнал, 2002, 3, с.33-37.
3. Цибулевский А.Ю., Соколов А.В. Микроэкология человека// Успехи современного естествознания, 2008, №7.
4. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника// Российский медицинский журнал, 1999, 3, с.40-45.
5. Олескин А.В., Ботвинко И.В., Цавкелова Е.А. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов//Микробиология, 2000, 3, с.309-327.
6. Dalwai F., Spratt D. A., Pratten J. Modeling Shifts in Microbial Populations Associated with Health or Disease//Appl. Environ. Microbiol., 2006, May; 72(5), P. 3678–3684.
7. Шапошникова Л.И. Микробиота человека как основной физиологический орган//Вопросы медицинской профилактики и реабилитации, 2006, №9.

8. Kaper J., Sperandio V. Bacterial Cell-to-Cell Signaling in the Gastrointestinal Tract //Infect. Immun., 2005, June; 73(6), P. 3197–3209.
9. Cho I., Blaser M. J. The human microbiome: at the interface of health and disease //Nature Reviews Genetics., 2012, 13(4), P. 260-270.



## ЗМІСТ

Лекція 1. Людина як комплекс мета- і мікроскопічних компонентів. Мікробіота.....	2
Лекція 2. Фактори, що забезпечують цілісність мікробіоти людини. 1. Фізичний системоформуючий фактор мікробіоти ...	3
Лекція 3. Фактори, що забезпечують цілісність мікробіоти людини. 2. Інформаційний фактор мікробіоти .....	5
Лекція 4. Фактори, що забезпечують цілісність мікробіоти людини. 3. Генетичний і метаболічний фактори .....	7
Лекції 5-6. Кількісна та якісна характеристики мікробіоти в організмі людини. Порушення нормального складу мікробіоти. Дисбіоз: причини і методи корекції .....	8
Лекція 7. Пробіотики і пребіотики. Характеристика і застосування .....	11
Лекція 8. Проект «Мікробіом людини». Мікробіота тіла людини.....	13
Список рекомендованої літератури.....	15