

УДК 616.1.09:616-095

А.Р. КУШУГУЛОВА, С.С. КОЖАХМЕТОВ, С.А. САДУАХАСОВА, Г.С. ШАХАБАЕВА,
И.К. ТЫНЫБАЕВА, Т.С. НУРГОЖИН, Ж.Ш. ЖУМАДИЛОВ

ЧУ «Центр наук о жизни», г. Астана, Казахстан

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕТАГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА

Данный обзор содержит результаты исследований кишечного микробиома, связи кишечного биоценоза с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ожирением и сахарным диабетом. Последние данные микробиома человека изменили стандартные представления о патогенезе многих заболеваний и послужили пусковым фактором к углубленному изучению микробиоты человека.

Ключевые слова: микробиом кишечника, энтеротипы, атеросклероз, ожирение и сахарный диабет.

Мы начали осознавать, что болезни и старение – это не просто неумолимое и непредотвратимое явление. Нашим здоровьем вполне можно управлять и контролировать, придерживаясь здорового образа жизни, своевременного выявления нарушений и применения современных медико-технологических технологий для исправления этих нарушений.

Важным компонентом, регулирующим ряд важных функций организма, и особенно пищеварительного тракта, является микробиота человека [1].

Проект «Микробиом Человека» Института здоровья США открыл новые перспективы научных исследований микробиоты кишечника человека. Пищеварительный тракт человека населяют более 100 триллионов бактериальных клеток, чьи коллективные геномы, микробиомы отражают эволюционную селекцию, действующую на уровне как макроорганизма, так и микробной клетки [2]. Этот «орган» обладает повышенной метаболической возможностью, участвует в защите от патогенных микроорганизмов, модуляции желудочно-кишечного развития [3]. Нормальная энтеробактериальная флора влияет на ряд функций и играет ключевую роль в питании, поддержании целостности эпителиального барьера, развитии пристеночного иммунитета и метаболизме [4].

Специфичная и стабильная кишечная микробиота была установлена с использованием молекулярных методов [5]. Существование стабильной кишечной микробиоты предполагает наличие индивидуального микробного ядра [6], которое сохраняется даже при применении курса антибиотикотерапии [7].

Установлено, что преобладающими являются два семейства бактерий – *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, сопровождаемые *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia* [8]. Семейство *Actinobacteria* составляет от 2-10% до 25%, тогда как *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* обычно представлено 1-2% или менее [9]. Согласно кросс-европейскому исследованию, включающему когорту из 91 индивидуума, основными бактериальными группами или родами кишечника являются: *Eubacterium rectale* – *Clostridium coccooides* (28%), *Clostridium leptum* (25,2%), *Bacteroides* (8,5%), *Bifidobacterium* (4,4%), *Atopobium* (3,1%) и *Lactobacillus* – *Enterococcus* (1,3%) [10]. В проведенном метагеномном анализе микробиоты (Qin et al., 2010) было выявлено, что из 142 европейских индивидуумов каждый человек несет в себе, по крайней мере, 160 видов, которые в основном распространены у всех людей, и 57 видов могут быть обнаружены у более 90% индивидуумов [11]. Число обнаруженных видов напрямую зависит от глубины проведенных анализов. Каждый человек имеет уникальную взаимосвязь с кишечной микробиотой [12].

Agutugan M., с соавторами (2011), проанализировав видовой состав кишечной микробиоты 33 человек 6 национальностей (датчан, испанцев, итальянцев, француз-

зов, американцев, японцев), выделили три энтеротипа: энтеротип 1 – *Bacteroides*, энтеротип 2 – *Prevotella* и энтеротип 3 – *Ruminococcus* [13]. Доказано, что формирование энтеротипов происходит вне зависимости от национальности, пола, возраста и индекса массы тела (BMI) [14]. Энтеротип 1 включает в себя микроорганизмы, обладающие широким сахаролитическим потенциалом [15], используя гликолиз и пентозофосфатный путь. Энтеротипу 2 свойственно повышенное содержание бактерий рода *Prevotella*, активно деградирующих муцин. Энтеротипу 3 характерно повышенное содержание *Ruminococcus* и *Akkermansia*, также связывающих муцин. Кроме того, энтеротипы 1 и 2 синтезируют различные витамины (биотин, рибофлавин), пантотенат, аскорбиновую кислоту, тиамин и фолиевую кислоту. Энтеротипы являются результатом сбалансированного микробного сообщества, филогенетические и функциональные различия энтеротипов показывают важность их синергетического взаимодействия с организмом хозяина.

Lau с соавторами [16] провели эксперимент на 91 добровольце, придерживающемся западно-европейской диеты из пяти северных европейских стран (Франция, Дания, Германия, Нидерланды, Великобритания), и пришли к выводу, что значительных различий в видовом составе микробиоты в зависимости от места проживания, пола и возраста не наблюдается. Однако известно, что диетические предпочтения формируются в зависимости от географического проживания людей, поэтому возможно ли минимизировать роль диеты в формировании микробиома? Интересным примером является относительный избыток *F. prausnitzii*, который не обнаруживается у строгих вегетарианцев [17]. Это дало возможность предположить, что повышенный уровень *F. prausnitzii* в шведской популяции может быть связан с преобладанием в рационе питания рыбных и мясных продуктов.

С помощью биохимических анализов и высокопроизводительного секвенирования 16S рДНК было проведено сравнение состава фекальной микробиоты итальянских детей из Флоренции и детей из африканской деревни Буркина-Фасо. Обнаружено существенное различие в составе кишечной микрофлоры между двумя этими группами. Микрофлора детей Буркина-Фасо была значительно обогащена родами бактериоидов (*Prevotella* – 53% и *Xylanibacter* – 20%), которые, как известно, содержат множество генов целлюлаз и ксилан-гидролаз, тогда как плотность *Firmicutes* (*Acetivomaculum*, *Faecalibacterium*, *Supdoligranulum* по 4%) была снижена. Кроме того, значительно снижена концентрация типичных представителей микрофлоры *Enterobacteriaceae*. Авторы предполагают, что кишечная микрофлора развивалась в зависимости от диеты, богатой полисахаридами, что позволяет извлекать максимальное количество энергии из растительных волокон [18].

С возрастом происходит сдвиг доминирующих видов микроорганизмов. В работе Woodmansey E.J. et. al., 2004, показано исчезновение таких видов, как *B. vulgatus*, *B. coagulans*, *B. uniformis*, *B. tectus*, *B. fragilis*, *B. Distasonis*, в сравнении с молодыми добровольцами. Незначительно изменяется количественный состав бифидобактерий [19], снижается число видов рода *Prevotella* [20], повышается микробное число протеолитических бактерий (фузобактерии, пропионабактерии и клостридии) [21], а также стрептококков, стафилококков и дрожжей. Так же увеличивается и количество *L. rhamnosus* (в 9 раз) [22]. Такого рода изменения могут иметь последствия, поскольку изменения в балансе кишечной микрофлоры приводят к сбою метаболической цепи микробиома.

Gary D. Wu с соавторами (2011) в исследовании влияния диеты на энтеротипы отметили, что *Bacteroides* энтеротип дополнен присутствием *Alistipes*, *Parabacteroides* (*Phylum Bacteroidetes*). *Prevotella* энтеротип отличается дополнительным присутствием *Paraprevotella* (*Phylum Bacteroidetes*) и *Catenibacterium* (*Phylum Firmicutes*). Сравнение долгосрочной и краткосрочной диеты показало, что только долгосрочная диета ассоциирована с энтеротипами.

Биологическое равновесие между человеком и микробной флорой, сложившееся в результате эволюции, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, микробиом кишечника является важной системой для поддержания гомеостаза между индивидуумом и внешней средой [23]. Разбалансировка кишечной микрофлоры может приводить к дисфункции и болезням. Так, изменения в кишечной микробиоте ассоциированы с воспалительными заболеваниями кишечника [24]. Селективное уменьшение *F. prausnitzii*, члена семейства *Firmicutes*, замечено у пациентов с язвенным колитом [25]. Нарушение кишечного микробиома связано с развитием аллергии [26], раком кишечника [27], ВИЧ [28].

Дисбиоз связан с разбалансировкой продукции Т-хелперных клеток (Th1, Th2 и Th17) и противовоспалительных клеток Трег. Гиперпродукция Th1- и Th17 приводит к ИБД и болезни Крона, язвенному колиту [29], аутоиммунным заболеваниям (волчанка, псориаз, ревматоидный артрит). Разбалансировка продукции Th2 связана с астмой, аллергическими заболеваниями и язвенным колитом [30].

Joossens M., с соавторами (2011) определили, что микробный состав изменяется при болезни Крона. Наблюдается уменьшение количества *C. leptum* и группы *C. coccoides* (включая *E. rectale*) в составе микрофлоры, а количество *E. rectale*, *R. albus*, *R. callidus*, *R. bromii*, *F. prausnitzii* увеличивалось от 5 до 10 раз [31]. Giada De Palma с соавторами (2010) выявили повышенное присутствие бактерий *C. histolyticum*, *C. lituseburense* и *F. prausnitzii* у здоровых людей по сравнению с пациентами с болезнью Крона. Виды *C. coccoides* и *C. leptum* встречались в низкой концентрации при болезни Крона и язвенном колите [32].

Роль микробиоты в развитии атеросклероза

Микроорганизмы желудочно-кишечного тракта участвуют в холестеринном метаболизме, воздействуя непосредственно на ферментные системы клеток человека, синтезирующие эндогенный холестерин. Возрастные нарушения липидного обмена происходят на фоне глубоких микробиологических нарушений в кишечнике. Эти нарушения проявляются в виде повышенного количества анаэробов, гемолитических кишечных палочек, стафилококков, грибов с одновременным снижением числа лактобацилл и бифидобацилл. Различные соединения микробного происхождения способны индуцировать повышенный синтез холестерина в различных клетках

организма человека, особенно у лиц, склонных к гиперхолестеринемии.

При синдроме избыточного бактериального роста микробиота толстого кишечника при помощи ударного ферментативного аппарата бактерий и высвобождения эндотоксинов поражается слизистая оболочка кишки. В частности, эндотоксины повреждают эпителий илеоцекального отдела кишечника, в значительной мере нарушают метаболизм желчных кислот в цикле их энтерогепатической циркуляции, приводя в итоге к дислипидемии. Основным органом-мишенью при этом становится печень.

Установлено, что при дислипидемии (облитерирующем атеросклерозе, жировой инфильтрации печени, метаболическом синдроме и др.) происходят выраженные дисбиотические изменения кишечника, следствием которых является эндотоксемия, бактериальная транслокация, нарушение функции и структуры печени. Нарушения функции печени при дислипидемии обусловлены, главным образом, выраженным дисбиозом толстой кишки, выражающимся понижением общего уровня летучих жирных кислот и повышением анаэробного индекса, характерных для угнетения резидентной микрофлоры кишечника. Таким образом, создается «порочный круг»: нарушение микробиологии кишечника, накопление эндотоксинов – нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов – нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) – нарушение обмена липидов – поддержание (усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза [33].

Ряд проведенных исследований позволил объяснить некоторые патофизиологические механизмы хронической сердечной недостаточности. Как оказалось, эндотоксин, входящий в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий, является причиной местной воспалительной реакции, которая вначале ограничивается слизистой оболочкой кишки. Бактерии и продукты их жизнедеятельности фагоцитируются макрофагами кишечной стенки и клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Активированные макрофаги проникают в региональные лимфоузлы, где бактерии разрушаются и в кровь попадают продукты их распада (фрагменты ДНК), активированные макрофаги, которые приводят к системной активации иммунной системы. Каждый новый период сердечной декомпенсации с нарастающим застойных явлений в большом круге кровообращения (отечного синдрома, цианоза) усугубляет изменения в стенке кишечника, что приводит к увеличению количества грамотрицательных бактерий, их перемещению в дистальные отделы тонкой кишки и увеличению проницаемости кишечной стенки для бактериального эндотоксина. Бактериальный эндотоксин, попадая в систему портальной вены, а затем в печень, активирует макрофагальную систему печени, вызывая как иммунное воспаление ткани печени (приводящее к ее фиброзу и циррозу), так и системное воспаление и системную цитокинемию. Клетки кишечника не только синтезируют холестерин, но и продуцируют соединения, регулирующие его синтез в печени. Эти соединения (преимущественно белковой природы) могут воздействовать на клеточный синтез холестерина как прямо, так и опосредованно, влияя на образование в печени желчных кислот.

Кишечная микробиота, ожирение и сахарный диабет 2 типа

Развитие ожирения связано с нарушениями энергетического баланса организма, т.е. регуляции потребления, расхода и хранения энергии [34]. Метаболическая активность кишечной микрофлоры помогает извлекать энергию

из потребляемой пищи и запасать ее в жировой ткани человека для последующего использования. Индивидуальные различия в способности к поглощению энергии из питательных веществ объясняют то, что некоторые пациенты с ожирением не страдают перееданием и расход энергии в покое у больных ожирением не меньше, а наоборот, больше, чем у лиц с нормальной массой тела [34]. Ряд исследователей считает, что кишечная микрофлора каждого человека имеет свою метаболическую активность и определенные изменения ее состава могут служить предсказывающим фактором к развитию ожирения [35].

В серии экспериментов проводилась пересадка кишечной флоры безмикробным мышам, выросшим в стерильной среде. В результате наблюдалось увеличение массы жировой ткани за две недели на 60% без каких-либо изменений в питании, что сопровождалось развитием инсулинорезистентности, гипертрофией адипоцитов, повышением уровня лептина и глюкозы в крови. Было установлено, что кишечная микрофлора влияет на энергобаланс не только за счет эффективного извлечения энергии из питательных веществ, но и за счет воздействия на гены, регулирующие ее расход и запасание [36].

Еще в одном исследовании проводилась пересадка безмикробным мышам кишечной флоры от худых и тучных мышей. Оказалось, что безмикробные мыши, которым пересадили кишечную флору от тучных мышей, набирали вес гораздо быстрее, чем те, кому пересаживали флору от худых собратьев [37]. Полученные данные позволили предположить, что изменения микрофлоры кишечника могут играть роль в патогенезе ожирения и требуют дальнейшего изучения.

Известно, что ожирение и инсулинорезистентность тесно связаны с хроническим системным воспалением [38], которое может быть вызвано нарушениями состава кишечной микрофлоры [39]. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) являются триггерным фактором системного воспаления, способствуя продукции провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, ИАП-1. В экспериментах на мышах было показано, что диета с высоким содержанием жиров приводит к увеличению концентрации ЛПС в плазме крови вследствие дисбиоза кишечника (преобладания грамотрицательных микробов). Хроническая эндотоксемия способствует развитию метаболических нарушений [40]. Предполагают, что ЛПС через CD14-рецепторный аппарат влияют на чувствительность к инсулину, приводя к развитию этих расстройств. Так, у пациентов с СД 2-го типа наблюдается более высокий уровень ЛПС, чем у пациентов без диабета [41].

При анализе бактериального генома у мышей, страдающих наследственным ожирением, выявлено резкое снижение в кишечнике доли бактерий группы *Bacteroidetes* по сравнению с обычными мышами, тогда как доля бактерий группы *Firmicutes*, напротив, повышена. Схожие изменения были выявлены и у людей: при обследовании 12 пациентов с ожирением обнаружено, что в их кишечнике меньше *Bacteroidetes* и больше *Firmicutes* по сравнению с контрольной группой худых людей [42]. В соответствии с этими результатами, Zhang H.S. и др. [43] показали, что *Prevotellaceae* преобладают у лиц, страдающих ожирением. Спорные данные были недавно опубликованы Schwartz и его коллегами [44]. Они определили соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* у людей с избыточной и нормальной массой тела взрослых людей. Другое исследование, где с помощью диеты снижался вес, не нашли доказательств связи между *Bacteroidetes* и *Firmicutes* у людей, страдающих ожирением [45]. Следовательно, состав микробиома у людей, страдающих и не страдающих ожирением, все еще сомнителен, и необходимы дальнейшие научные изыскания для выяс-

нения соотношений между составом микроорганизмов кишечника и нарушением обмена веществ.

Larsen N. и др. [46] предположили, что кишечная микрофлора у людей с диабетом 2 типа отличается от не страдающих диабетом лиц. Исследователи показали, что численность *Firmicutes* была значительно ниже, а количество *Bacteroidetes* и протеобактерий было несколько выше у больных сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой. Соответственно, соотношение *Bacteroidetes* и *Firmicutes* значимо и положительно коррелировало со снижением толерантности к глюкозе. Предполагается, что сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе связаны с ожирением, результаты Larsen N. совпадают с данными, полученными Schwartz [44], хотя и противоречат результатам других исследований [45].

Бактериальные группы, которые отличаются от диабетической и недиабетической микробиомом, включены *Bacteroides*, *Prevotella* группы класса клостридий *C. coccoides-E. rectale*, соотношения которых были значительно выше у больных сахарным диабетом. Эти результаты подтверждаются данными предыдущего исследования, показывающего снижение в *Bacteroides*, *Prevotella spp.*, связанных с сильным снижением метаболических эндотоксемий и воспалением у мышей, страдающих 2 типом сахарного диабета [47]. Таким образом, отмечено значительное снижение *Clostridium* подвида, *C. coccoides* и увеличение *Bacteroides*, *Prevotella* в группе, где наблюдалась потеря веса в исследованиях на человеке [48]. Известны значительно более высокие уровни бацилл и лактобацилл в группе больных диабетом 2 типа по сравнению с контролем у мышей [48] и ожирения у взрослого человека [49].

Низкокалорийная диета в течение года привела к значительному снижению численности *Firmicutes* и росту численности *Bacteroidetes*, причем эти изменения коррелировали со степенью снижения массы тела [50].

В кишечном биоценозе также присутствуют метаногенные археи, среди которых преобладает *Methanobrevibacter smithii*. Эти выделяющие метан микроорганизмы повышают эффективность усвоения пищи микробным сообществом, поскольку они утилизируют водород и другие конечные продукты, образующиеся в результате ферментации полисахаридов. При двойной колонизации кишечника безмикробных мышей *Methanobrevibacter smithii* и *Bacteroides thetaiotaomicron* было установлено, что извлечение энергии из полисахаридов пищи более эффективно, чем при раздельной колонизации, и сопровождается увеличением массы жировой ткани [51].

Выводы

Широкое распространение дисбиотических процессов является одним из важнейших факторов, определяющих увеличение частоты и тяжести хронических заболеваний, постепенно увеличивающихся с возрастом.

Последние результаты исследований перевернули наши представления о патогенезе многих заболеваний, что вызвало огромный интерес к углубленному изучению микробиоты человека. Нынешние попытки распределить микрофлору человека на энтеротипы, каталогизировать, а также раскрыть взаимодействие этих бактерий между собой, необходимы для того, чтобы выяснить, к каким болезням предрасположен тот или иной человек, какая диета показана или противопоказана, как будет чувствовать себя больной при определённых заболеваниях и как отреагирует на приём того или иного лекарства, учитывая способность бактерий метаболизировать некоторые лекарства.

Большая проблема заболеваний ССС, сахарный диабет и ожирение способствуют поиску факторов, играющих роль в патогенезе этих заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Paul B. Eckburg, Elisabeth M. Bik, Charles N. Bernstein, Elizabeth Purdom, Les Dethlefsen, Michael Sargent, Steven R. Gill, Karen E. Nelson, and David A. Relman. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 2005 June 10; 308(5728): 1635-1638
- 2 Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804-810
- 3 Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI (2005) Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 307:1915-1920
- 4 Patel R.M, Lin P.W. Developmental biology of gut-probiotic interaction. *Gut Microbes* 2010;1:186-95
- 5 Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, et al. (2010) Microbes and Health Sackler Colloquium: Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 15(Suppl 1): 4586-4591
- 6 Zoetendal EG, Rajilic. – Stojanovic. M, de Vos WM (2008) High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 57: 1605-1615
- 7 Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK (2007) Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 1: 56-66
- 8 Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., et al. (2005) Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308:1635-1638
- 9 Jalanka-Tuovinen J., Salonen A., Nikkila J., et al. (2011) Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS One* 6(7):e23035
- 10 Lay C., et. al. (2005) Colonic microbiota signatures across five northern European countries. *Appl Environ Microbiol* 71 (7):4153-4155
- 11 Qin J., Li R., Raes J., et al. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464:59-65
- 12 Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006, 124:837-848
- 13 Manimozhiyan Arumugam, Jeroen Raes, Eric Pelletier, Denis Le Paslier, Takuji Yamada, Daniel R. Mende, Gabriel R. Fernandes, Julien Tap, Thomas Bruls, Jean-Michel Batto, Marcelo Bertalan, Natalia Borruel, Francesc Casellas, Leyden Fernandez, Laurent Gautier, Torben Hansen, Masahira Hattori, Tetsuya Hayashi, Michiel Kleerebezem, Ken Kurokawa, Marion Leclerc, Florence Levenez, Chaysavanh Manichanh, H. Bjorn Nielsen, Trine Nielsen, Nicolas Pons, Julie Poulain, Junjie Qin, Thomas Sicheritz-Ponten, Sebastian Tims, David Torrents, Edgardo Ugarte, Erwin G. Zoetendal, JunWang, Francisco Guarner, Oluf Pedersen, Willem M. de Vos, Soren Brunak, Joel Dore, Jean Weissenbach, S. Dusko Ehrlich, Peer Bork. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473, 174 (2011)
- 14 Gary D. Wu, Jun Chen, Christian Hoffmann, Kyle Bittinger, Ying-Yu Chen, Sue A. Keilbaugh, Meenakshi Bewtra, Dan Knights, William A. Walters, Rob Knight, Rohini Sinha, Erin Gilroy, Kernika Gupta, Robert Baldassano, Lisa Nessel, Hongzhe Li, Frederic D. Bushman, James D. Lewis Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Scienceexpress, Report*. 1 September 2011 / Page 1 / 10.1126/science.1208344
- 15 Martens E.C., Koropatki N.M., Smit T.J. & Gordon J. I. Complex glycan catabolism by the human gut microbiota: the Bacteroidetes Sus-like paradigm. *J. Biol. Chem.* 284, 24673–24677 (2009)
- 16 Lay C., et. al (2005) Colonic microbiota signatures across five northern European countries. *Appl Environ Microbiol* 71 (7):4153-4155
- 17 Hayashi H., Sakamoto M., Benno Y. (2002) Fecal microbial diversity in a strict vegetarians determined by molecular an alysis and cultivation. *Microbiol. Immuno.* 146(12):819-831
- 18 Carlotta De Filippo, Duccio Cavalieri, Monica Di Paola, Matteo Ramazzotti, Jean Baptiste Poullet, Sebastien Massart, Silvia Collini, Giuseppe Pieraccini, Paolo Lionetti Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *PNAS*. August 17, 2010. vol. 107. no. 33. 14691-14696
- 19 Gavini, F., C. Cayuela, J.-M. Antoine, C. Lecoq, B. Lefebvre, J.-M. Membre, and C. Neut. 2001. Differences in the spatial distribution of bifidobacterial and enterobacterial species in human faecal microflora of three different (children, adults, elderly) age groups. *Microb. Ecol. Health Dis.* 13:40-45
- 20 Woodmansey E.J. Intestinal bacteria and ageing. *Journal of Applied Microbiology* 102 (2007) 1178-1186
- 21 Hopkins, M.J. and Macfarlane, G.T. (2002) Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol* 51, 448-454
- 22 Woodmansey E.J. Intestinal bacteria and ageing. *Journal of Applied Microbiology* 102 (2007) 1178-1186
- 23 Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, Versalovic J, Weinstock JV, Rook GA. 2006. Mechanisms of disease: The hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 3: 275-284
- 24 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. 2007. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci* 104: 13780-13785
- 25 Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Dore J. 2009. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 15: 1183-1189
- 26 Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007;62(11):1223–1236. [PubMed: 17711557]
- 27 Scanlan PD, Shanahan F, Clune Y, et al. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis. *Environ Microbiol* 2008;10(3):789–798. [PubMed: 18237311]
- 28 Gori A, Tincati C, Rizzardini G, et al. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis. *J Clin Microbiol* 2008;46(2):757–758. [PubMed: 18094140]
- 29 Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008;57(12):1682–1689. [PubMed: 18653729]
- 30 Chow J, Mazmanian SK. Getting the bugs out of the immune system: do bacterial microbiota “fix” intestinal T cell responses? *Cell Host Microbe* 2009;5(1):8–12. [PubMed: 19154983]
- 31 Dicksved J, Halfvarson J, Rosenquist M, Jarnerot G, Tysk C, Apajalahti J, Engstrand L, Jansson JK. 2008. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *ISME J* 2: 716–727
- 32 Giada De Palma, Inmaculada Nadal, Marcela Medina, Ester Donat, Carmen Ribes-Koninckx, Miguel Calabuig, Yolanda Sanz Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC Microbiology* 2010, 10:63 1471-2180
- 33 Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их

коррекция пробиотиком Хилак-форте// ПМЖ. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 77-89

34 Wells JC Is obesity really due to high energy intake or low energy expenditure? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998 Nov;22(11):1139-40

35 Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004, Nov 2; 101 (44): 15718-15723

36 Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A., Magrini V., Mardis E. R., Gordon J. I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature*. 2006; 444 (7122): 1027-1031

37 Wellen K. E., Hotamisligil G. S. Inflammation, stress and diabetes // *J Clin Invest*. 2005; 115 (5): 1111-1119

38 Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*. 2007 Jul; 56 (7): 1761-1772

39 Cani P. D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A. M., Delzenne N. M., Burcelin R. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice // *Diabetes*. 2008, Jun; 57 (6): 1470-1481

40 Creely S. J., McTernan P. G., Kusminski C. M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Mar; 292 (3): 740-747

41 Ley R. E., Backhed F., Turnbaugh P. J., Lozupone C. A., Knight R. D., Gordon J. I. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005, Aug 2; 102 (31): 11070-11075

42 Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, et al. (2005) Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Nat Acad Sci USA* 102: 11070–11075. Find this article online

43 Zhang H.S., DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, et al. (2009) Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Nat Acad Sci USA* 106: 2365–2370. Find this article online

44 Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, et al. (2009) Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. Advance online publication

45 Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, et al. (2009) Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes* 33: 758-767

46 Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, et al. (2010) Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from nondiabetic adults. *PLoS One* 5: e9085

47 Niu J., Azfer A., Zhelyabovska O., Fatma S., Papachan E., Kolattukudy. Monocyte Chemotactic Protein (MCP)-1 Promotes Angiogenesis via a Novel Transcription Factor, MCP-1-induced Protein (MCPIP) Originally published In Press as doi:10.1074/jbc.M802139200 on March 24, 2008 *J. Biol. Chem.*, Vol. 283, Issue 21, 14542-14551, May 23, 2008

48 Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D (2009) Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and methanogens in anorexic patients. *Plos One* 4: e7125. Find this article online

49 Cani P.D, Rottier O, Goiot Y, Neyrinck A, Geurts L, et al. (2008) Changes in gut microbiota control intestinal permeability-induced inflammation in obese and diabetic mice

through unexpected dependent mechanisms. *Diabetologia* 51: S34-S35. Find this article online

50 Samuel B.S., Gordon J.I. A humanized gnotobiotic mouse model of hostarchaeal-bacterial mutualism // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006, Jun 27; 103 (26): 10011-10016

51 Brugman S., Klatter F. A., Visser J. T. et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat: is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? // *Diabetologia*. 2006, Sep; 49 (9): 2105-2108

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**А.Р. КҮШҰҒҰЛОВА, С.С. КОЖАХМЕТОВ,
С.А. САДУАҚАСОВА, Г.С. ШАХАБАЕВА,
И.К. ТЫНЫБАЕВА, Т.С. НҰРҒОЖИН,
Ж.Ш. ЖҰМАДІЛОВ**

*ЧУ «Әмір туралы ғылым орталығы»,
Астана қ., Қазақстан*

**ІШЕК МИКРОБИОМАСЫНЫҢ МЕТАГЕНОМДЫ
ЗЕРТТЕУЛЕРІНІҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ**

Адамның микробиомасының соңғы мәліметтері көптеген аурулардың патогенезі туралы стандартты түсініктерді өзгертті және адамның микробиотасын тереңірек зерттеудің негізгі факторы болды.

Ішектің микробиотасындағы өзгерістер ішек ауруларының қабынуымен, жара колитімен, аллергиялық реакцияның дамуына, тыныс демікпесімен, ішек құртымен, АИВ, атеросклерозбен, екінші түрдегі қант диабетімен, майланумен және т.б. байланысты болады.

Қазіргі таңда адамның микрофлорасын энтеротиптерге бөлу талпынысы, тізімдеу, сонымен қатар осы бактериялардың өзара қарым-қатынасын ашу, жаңа биомаркерлерді тануға, диагностикалық құралдарды әзірлеуге және алдын – ала емдеу және терапевттік мақсатта адамның микробиомасын бақылаудың тиімді тәсілдерін табуға қажет.

Негізгі сөздер: ішектің микробиомы, энтеротиптер, атеросклероз, семіру және қант диабеті.

S U M M A R Y

**A.R. KUSHUGULOVA, S.S. KOZHAKHMETOV,
S.A. SADUAKASOVA, G.S. SHAHABAYEVA,
I.K. TYNBYAYEVA, T.S. NURGOZHIN,
Z.Sh. ZHUMADILOV**

*Center for Life Sciences Private Institution,
Astana c., Kazakhstan*

**CURRENT ISSUES IN METAGENOMIC RESEARCH OF
INTESTINAL MICROBIOME**

The last evidence of the human microbiome changed standard concepts of the pathogenesis of many diseases and served as a trigger factor for in-depth study of the human microbiota.

The changes in the intestinal microbiota are associated with inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, the development of allergic reactions, bronchial asthma, bowel cancer, HIV, atherosclerosis, type II diabetes, obesity, etc.

Current efforts to divide the human microflora into enterotypes and catalog them, as well as to reveal the interaction of these bacteria with each other, are necessary in order to identify new biomarkers, to develop diagnostic tools and to find effective ways to control the human microbiome with the aim of prophylaxis and therapy.

Key words: Gut microbiome, enterotypes, atherosclerosis, obesity and diabetes mellitus.