



# Мікробіом людини: нова парадигма взаємодії зі здоров'ям та хворобами

Доцент ЗВО кафедри  
пропедевтики внутрішньої  
медицини

Ткаченко Тетяна Володимирівна

# План лекції

- Мікробіом і мікробіота: визначення та основні концепції
- Концепція "супер-організму" та ко-еволюція людини і мікроорганізмів
- Формування та фактори впливу на мікробіом
- Функції мікробіому для здоров'я людини
- Дисбіоз та його роль у патогенезі захворювань
- Методи дослідження мікробіому: від культуральних до оміксних технологій
- Модуляція мікробіому: терапевтичні стратегії, виклики та майбутні перспективи

# Актуальність вивчення мікробіому людини



Вивчення мікробіому людини стало одним із найперспективніших напрямків сучасної медицини та біології.

- понад 50 000 наукових публікацій лише на PubMed за останні 5 років
- щорічне зростання інвестицій у дослідження на 15-20%

Актуальність поглибленого вивчення мікробіому зумовлена трьома ключовими аспектами:

- **Вплив на фізіологію:** мікробіом бере участь у метаболізмі поживних речовин, синтезу вітамінів, до формуванні імунітету та впливає на функції мозку через вісь "кишечник--мозок"
- **Роль у розвитку широкого спектра захворювань:** дисбіоз нині асоціюється не лише з кишковими розладами, але й із системними патологіями. Цей зв'язок відкриває нові терапевтичні мішені та можливості для профілактики.
- **Перспективи для нових діагностичних та терапевтичних стратегій:** розробка біомаркерів на основі мікробного профілю для ранньої діагностики, персоналізованих дієт, нових поколінь пробіотиків та пребіотиків, трансплантації фекальної мікробіоти .



**Мікробіом і мікробіота: Що це і чому це важливо?**

# Мікробіота



**Мікробіота (microbiota)** — це екологічна спільнота коменсальних, симбіотичних та патогенних мікроорганізмів, що розділяють простір тіла господаря.

## Склад мікробіоти:

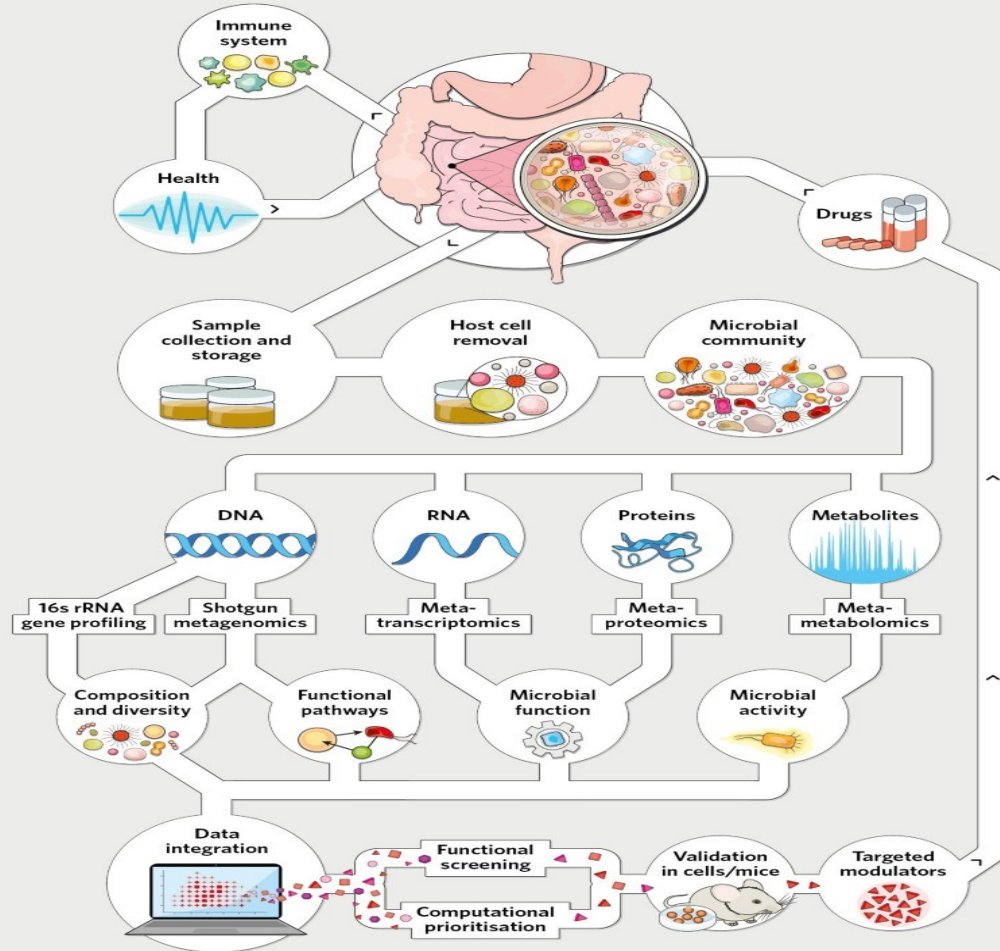
- Бактерії
- Віруси
- Археї
- Гриби
- Найпростіші

Кожна ділянка тіла має унікальний склад мікробіоти, адаптований до конкретних умов середовища (РН, вологість, доступність кисню, тощо)

# Мікробіом

## GUT MICROBIOME MULTI-OMICS

The gut microbiome influences health, notably by interacting with the immune system. Understanding microbial signals could lead to new ways to tackle disease.



Мікробіом – це сукупність усіх мікроорганізмів (тобто мікробіоти), їхніх генів та метаболітів, які вони продукують у певному середовищі.

Поняття «мікробіом» є ширшим і включає в себе:

- Мікроорганізми (клітинний компонент)
- Генетичний матеріал (геноми всіх мікроорганізмів)
- Метаболіти (продукти життєдіяльності)
- Функціональні взаємодії між компонентами

Мікробіом вивчає мікробні спільноти, враховуючи не лише їх склад, але і функціональні можливості та вплив на господаря.



**Концепція "супер-організму" та ко-еволюція людини і мікроорганізмів.**

# Основні локалізації мікробіому в організмі людини

## Microbial distribution

Mouth (26%)

*Firmicutes*  
*Proteobacteria*  
*Bacteroidetes*  
*Actinobacteria*  
*Fusobacteria*

Skin (21%)

*Actinobacteria*  
*Bacteroidetes*  
*Cyanobacteria*  
*Firmicutes*  
*Proteobacteria*

Vagina(9%)

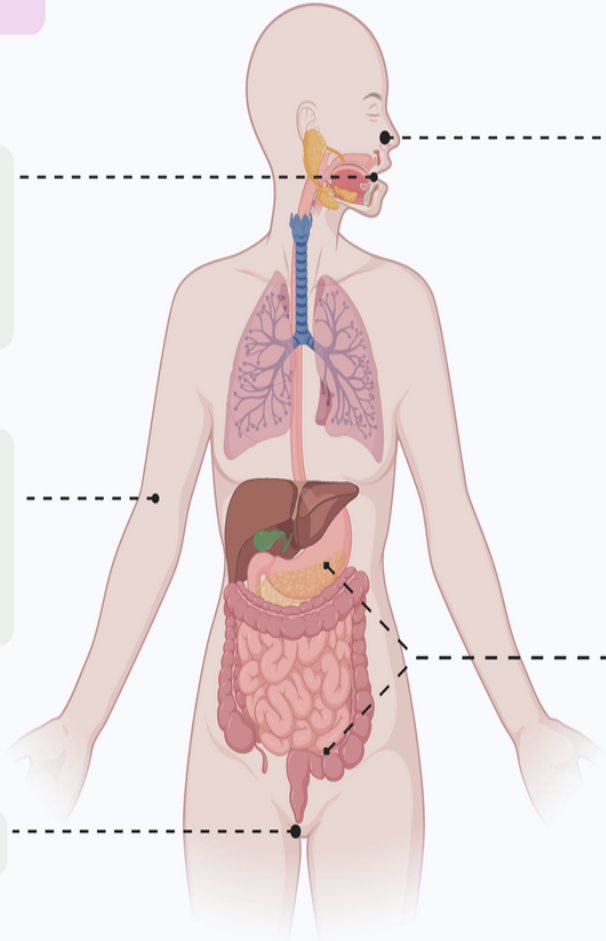
*Lactobacilli*

Airways (14%)

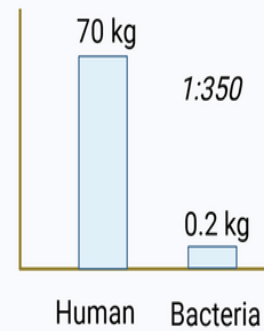
*Actinobacteria*  
*Firmicutes*  
*Proteobacteria*  
*Bacteroidetes*

GI tract (29%)

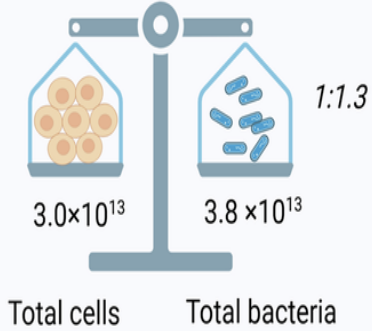
*Actinobacteria*  
*Bacteroidetes*  
*Firmicutes*  
*Lactobacillae*  
*Streptococci*  
*Enterobacteria*



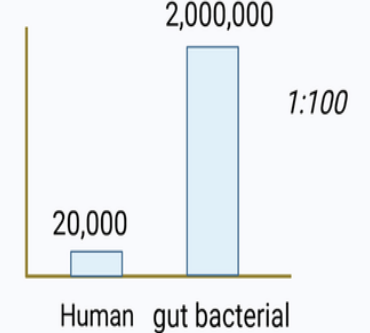
## Human bacterial weight



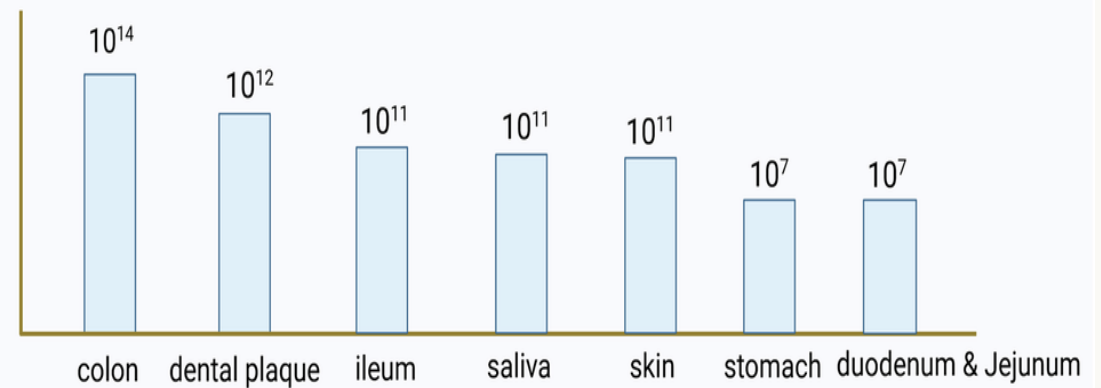
## cell vs bacterial number



## Human genes vs bacterial genes



## Magnitude bound for bacterial numbers



# Концепція "Супер-організму"



## Людина як "Супер-організм":

- не просто сукупність власних клітин, а **симбіотичний комплекс** з мільярдами мікроорганізмів.

## Співвідношення клітин (людина : мікроби):

- Раніше (помилково): **10 : 1**
- Сучасні дані: **≈ 1 : 1,3**

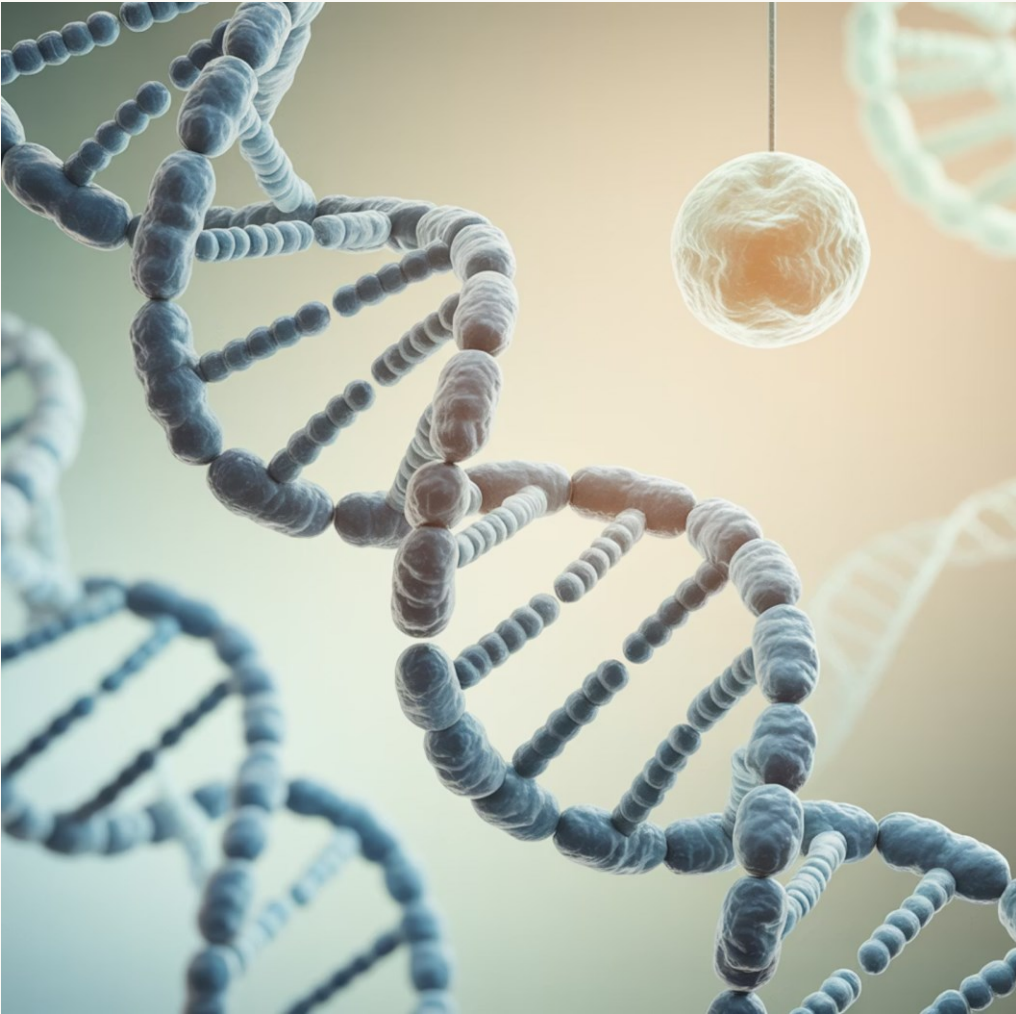
## Співвідношення генів (людина : мікроби):

- Сучасні дані: **≈ 1 : 100**

# Супер-геном – ключовий компонент концепції супер-організму.

Мікробні гени кодують ферменти, які дозволяють:

- Перетравлювати складні полісахариди з їжі.
- Синтезувати життєво важливі вітаміни (вітамін К, деякі вітаміни групи В).
- Метаболізувати ліки та ксенобіотики.
- Продувати біологічно активні молекули, такі як коротколанцюгові жирні кислоти (бутират, ацетат, пропіонат), які впливають на наш метаболізм, імунну систему та навіть мозок.



# Ко-еволюція людини і мікроорганізмів

## Давні часи

Максимальне мікробне різноманіття завдяки контакту з ґрунтом, рослинами та іншими людьми

## Індустріальна ера

Урбанізація, очищення води та антибіотики різко зменшили мікробне різноманіття

1

2

3

4

## Розвиток землеробства

Зміна раціону (молочні продукти) сприяла відбору бактерій, корисних для нового способу життя.

## Сучасність

Подальше зниження мікробного різноманіття пов'язане з ростом аутоімунних та алергічних захворювань.

Гіпотеза "старих друзів" припускає, що наш організм очікує певних мікробних стимулів для нормального розвитку імунної системи.

# Ко-еволюція людини і мікроорганізмів: формування взаємовигідних відносин

## Приклади взаємовигідних відносин:

- **Травлення та метаболізм:**
  - Мікроби ферментують складні вуглеводи, які наші власні ферменти не можуть розщепити. Утворення коротколанцюгових жирних кислот (бутират, ацетат, пропіонат), які є важливим джерелом енергії для клітин кишечника, впливають на енергетичний баланс організму та навіть на відчуття ситості.
- **Імунітет:**
  - Мікроби «навчають» незрілу імунну систему розрізняти 'своє' і 'чуже', допомагають підтримувати імунну толерантність до нешкідливих антигенів та розвивати захисну відповідь проти патогенів.



## Формування та фактори впливу на мікробіом

# Формування та фактори впливу на мікробіом

- Первинна колонізація:

- **Внутрішньоутробний період:**

- Дискусії щодо стерильності утроби.

- **Народження:** Ключовий момент (вагінальні пологи vs. кесарів розтин), роль материнського мікробіому.

- **Грудне вигодовування vs. штучні суміші:** Вплив на формування кишкової мікробіоти немовлят.

- Фактори впливу протягом життя:

- **Дієта:** Найважливіший модулятор (роль клітковини, пробіотиків, пребіотиків, ультраоброблених продуктів).

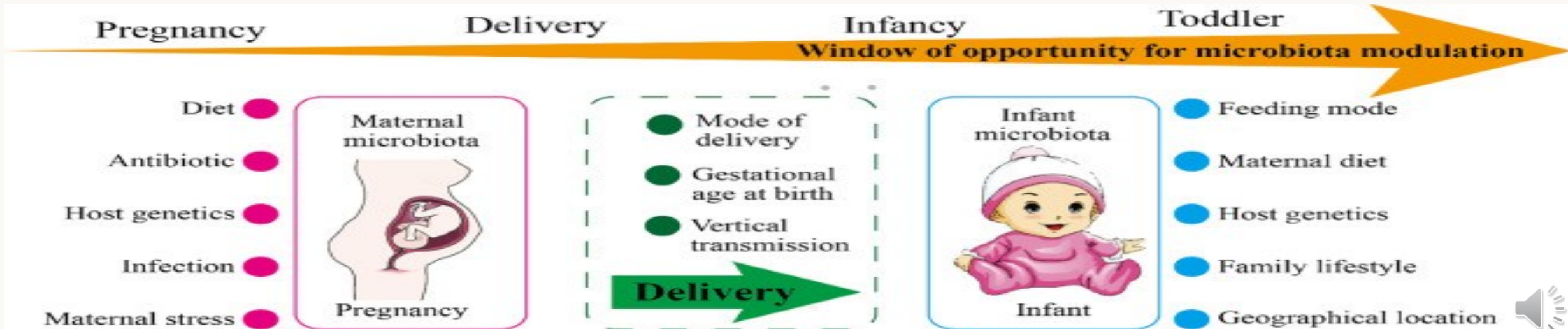
- **Спосіб життя:** Фізична активність, стрес, сон.

- **Антибіотики та інші ліки:** Масштабний та тривалий вплив на склад мікробіому.

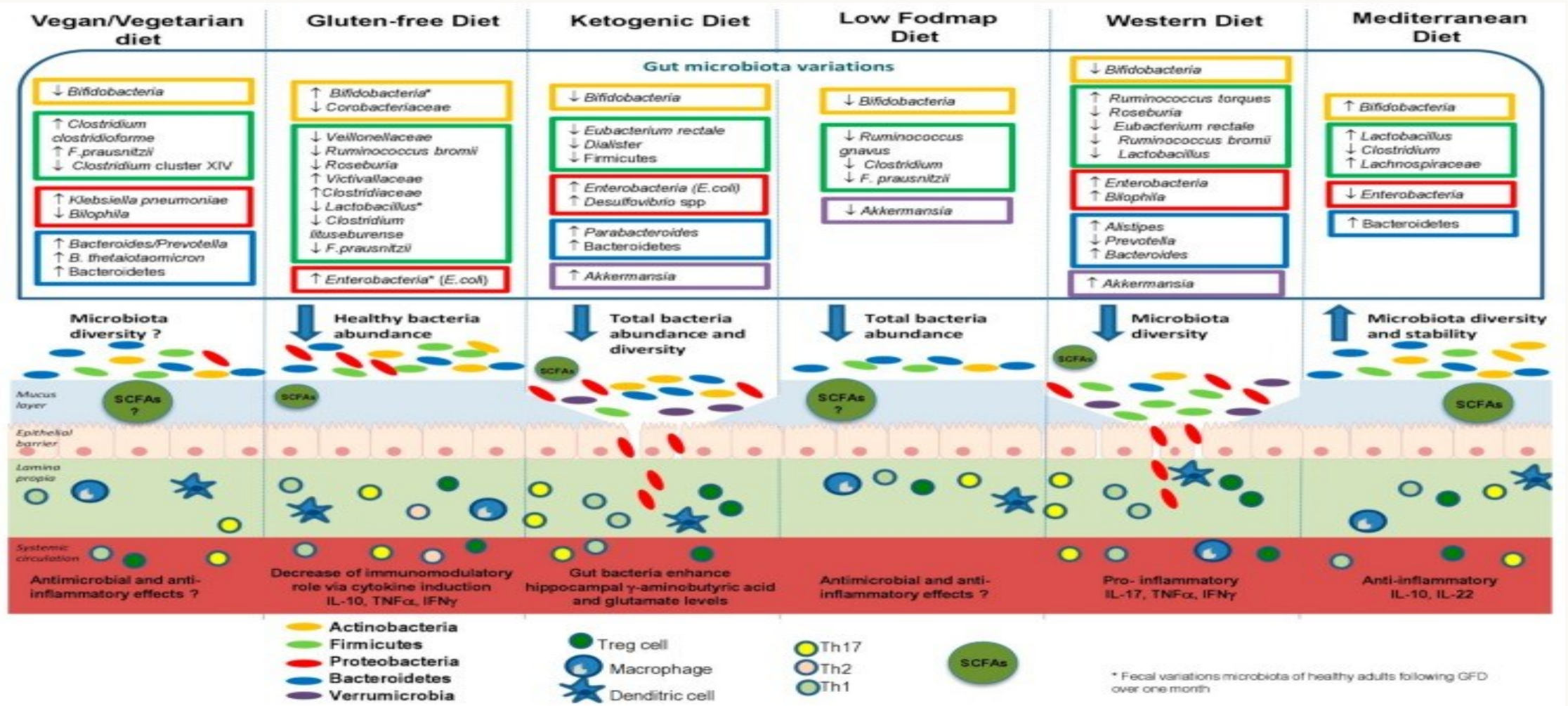
- **Навколишнє середовище:** Контакт з природою, географія.

- **Вік:** Зміни мікробіому протягом життя (дитинство, дорослість, старість).

- **Генетика господаря:** Вплив на формування "приймаючого" середовища.



# Дієта: архітектор кишкової мікробіоти



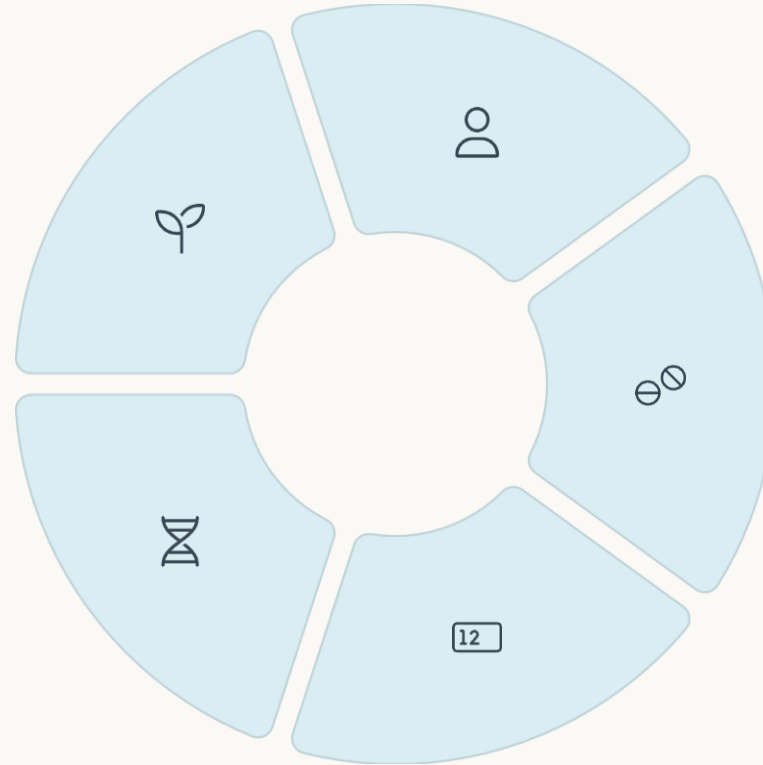
# Інші фактори впливу на мікробіом протягом життя

## Навколишнє середовище

Контакт з природою збагачує мікробіом.  
Урбанізація та надмірна гігієна обмежують мікробне різноманіття, що може впливати на імунну систему.

## Генетика

Генетичні особливості господаря впливають на внутрішнє середовище кишківника (секрецію слизу, імунні функції, швидкість транзиту).



## Спосіб життя

Фізична активність збільшує різноманітність мікробіому та кількість продуцентів КЛЖК.  
Хронічний стрес та недостатній сон порушують вісь "мозок-кишківник-мікробіота".

## Медикаменти

Антибіотики знищують як шкідливі, так і корисні бактерії.  
Інші ліки (ІПП, метформін, НПЗП) також впливають на склад мікробіому.

## Вік

Мікробіом стабілізується до 2-3 років, залишається відносно стабільним у дорослому віці та змінюється в старечому віці, знижуючи різноманітність.



# Функції мікробіому для здоров'я людини

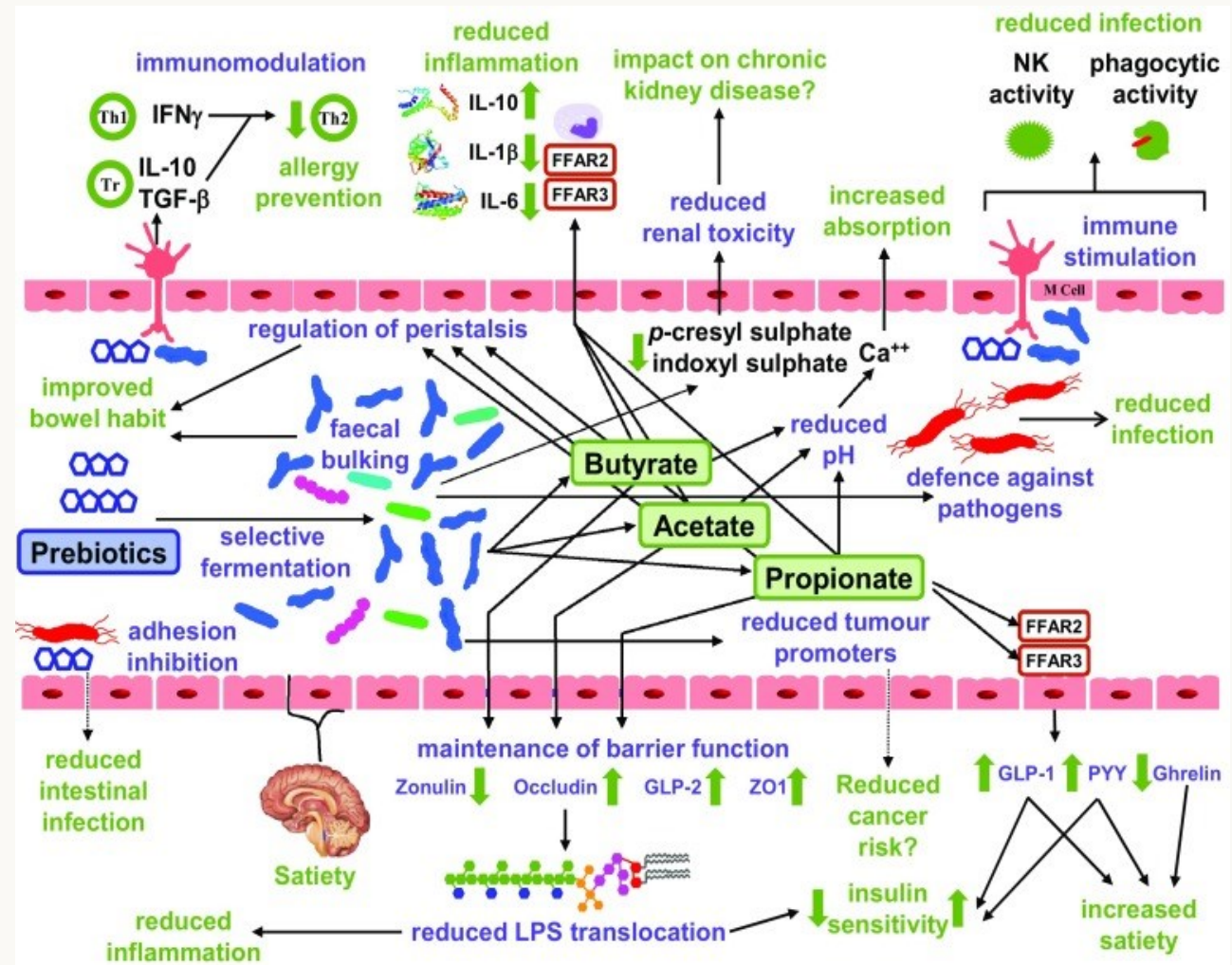
# Функції мікробіому для здоров'я людини

## Метаболічні функції:

- перетравлення складних вуглеводів - вироблення КЛЖК (бутират, пропіонат, ацетат);
- участь у синтезі вітамінів (В, К) та метаболізмі жовчних кислот.

## Імунні функції:

- навчання імунної системи;
- формування і підтримка кишкового бар'єру;
- модуляція запальних реакцій.



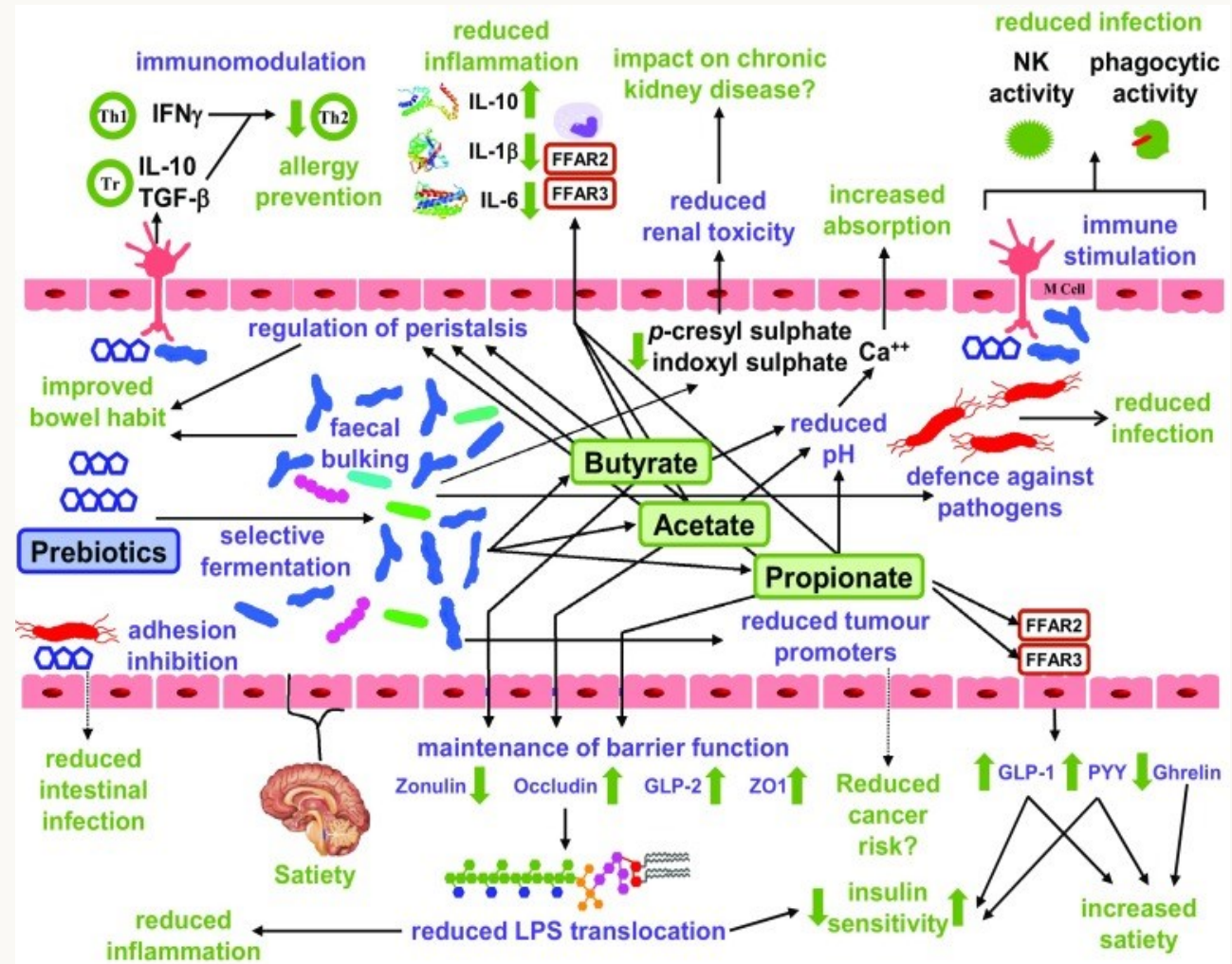
# Функції мікробіому для здоров'я людини

## Захисні функції:

- конкуренція з патогенами;
- продукування антимікробних речовин.

## Вісь «кишечник-мозок»:

- виробництво нейромедіаторів;
- вплив на настрій, поведінку, когнітивні функції.





# **Дисбіоз та його роль в патогенезі захворювань**



# Здоровий мікробіом (Еубіоз) vs. порушений мікробіом (Дисбіоз)

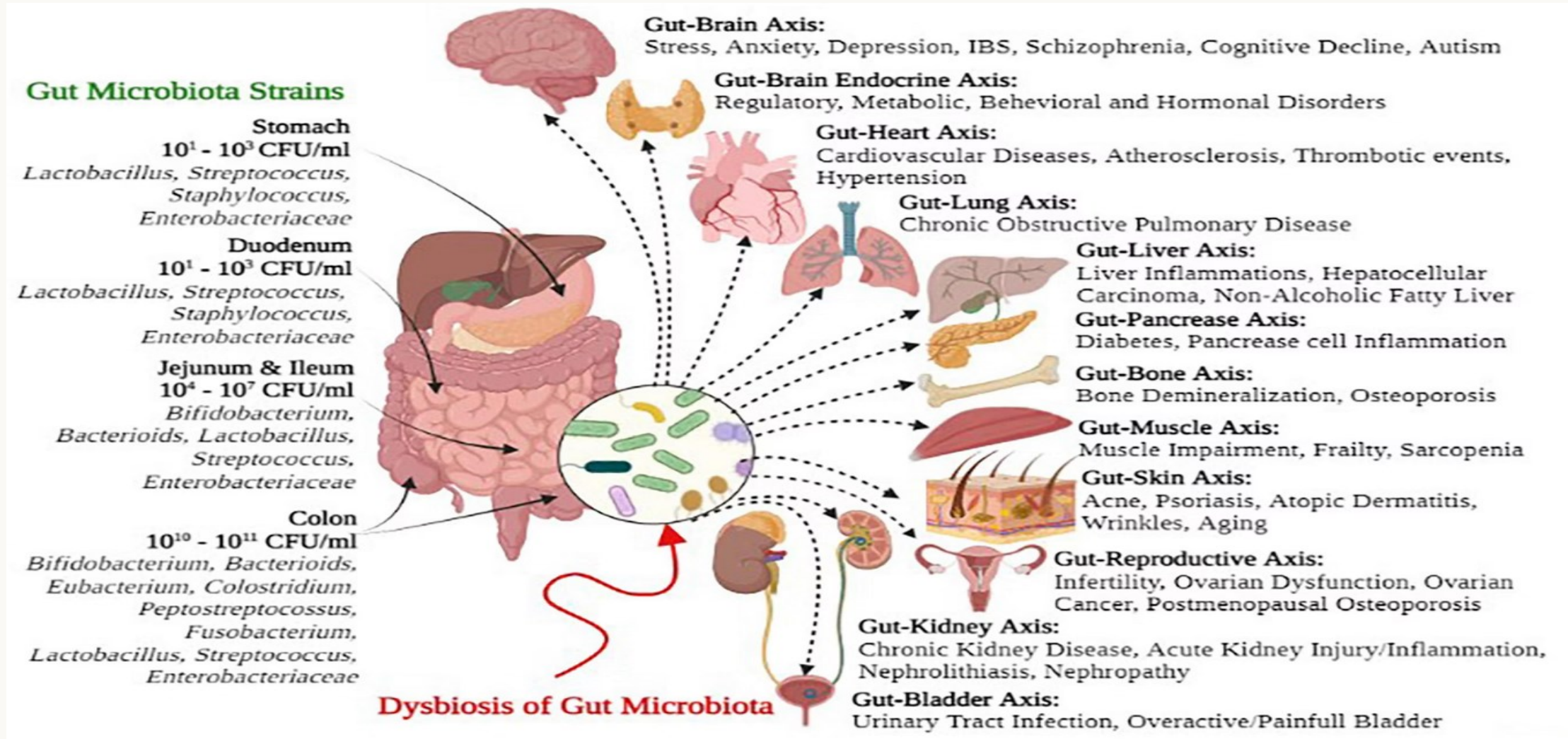
**Еубіоз** – це стан здорового та функціонально збалансованого мікробіому, що характеризується:

- високим видовим різноманіттям;
- переважанням корисних бактерій (наприклад, продуцентів коротколанцюгових жирних кислот);
- стабільністю та стійкістю до зовнішніх впливів;
- активною підтримкою гомеостазу господаря (метаболічного, імунного, бар'єрного).

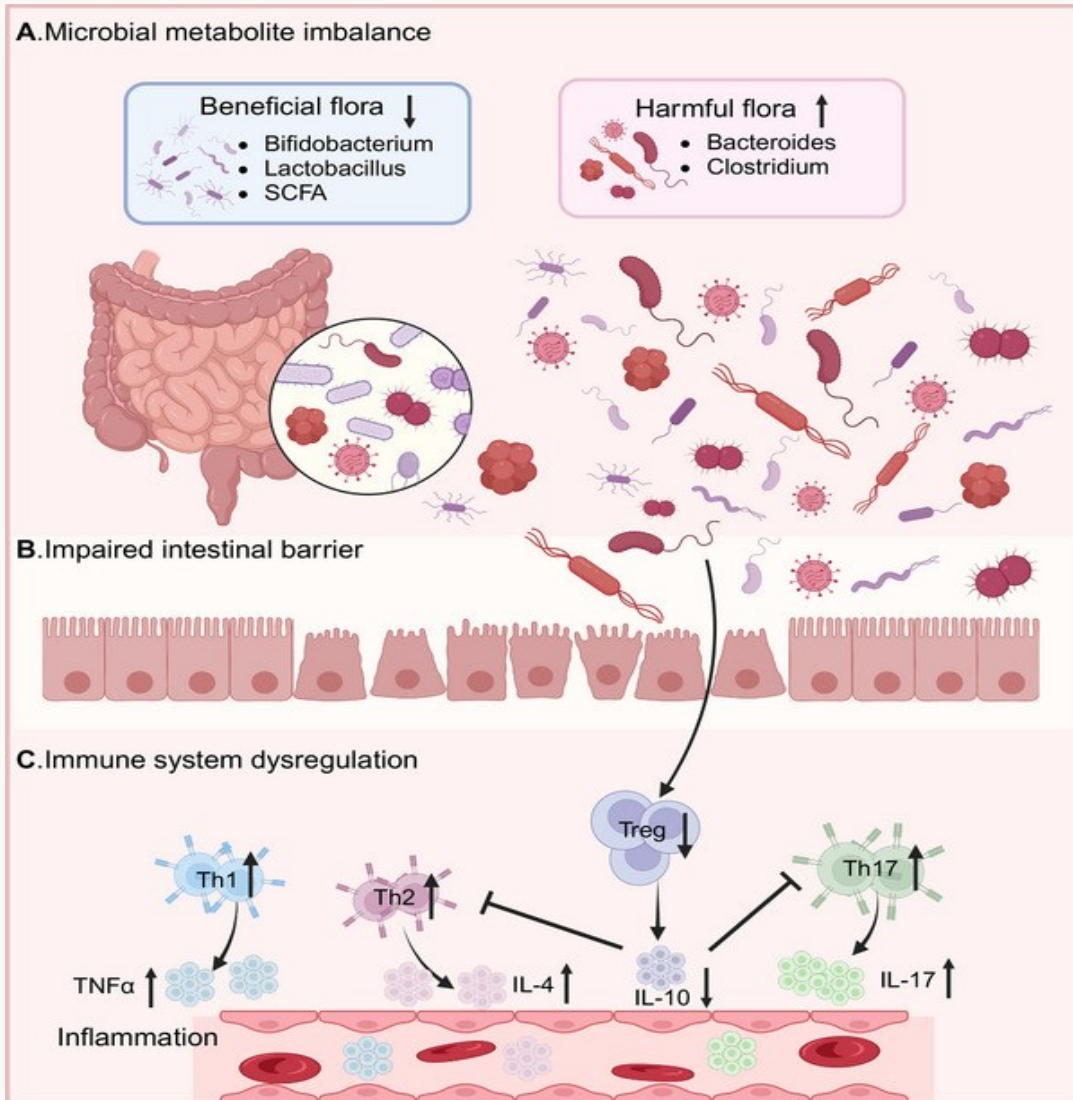
**Дисбіоз:** будь-яке стійке порушення складу, функцій та/або метаболічної активності мікробіому, що призводить до негативних наслідків для здоров'я господаря. Характеризується:

- зниженням різноманітності, зміною співвідношення ключових таксонів, зростанням умовно-патогенних мікроорганізмів, порушенням метаболічних шляхів;
- складною зміною екосистеми з каскадом фізіологічних наслідків.

# Негативні наслідки дисбіозу



# Роль дисбіозу в патогенезі захворювань



## Наслідки дисбіозу:

- дисбаланс мікробних метаболітів;
- порушення кишкового бар'єру;
- дисрегуляція імунної системи;
- системне запалення низького ступеню. .



# Методи дослідження мікробіому

## Традиційні методи

### Культуральні методи (посів мікроорганізмів)

- Виділення і вирощування бактерій на поживних середовищах

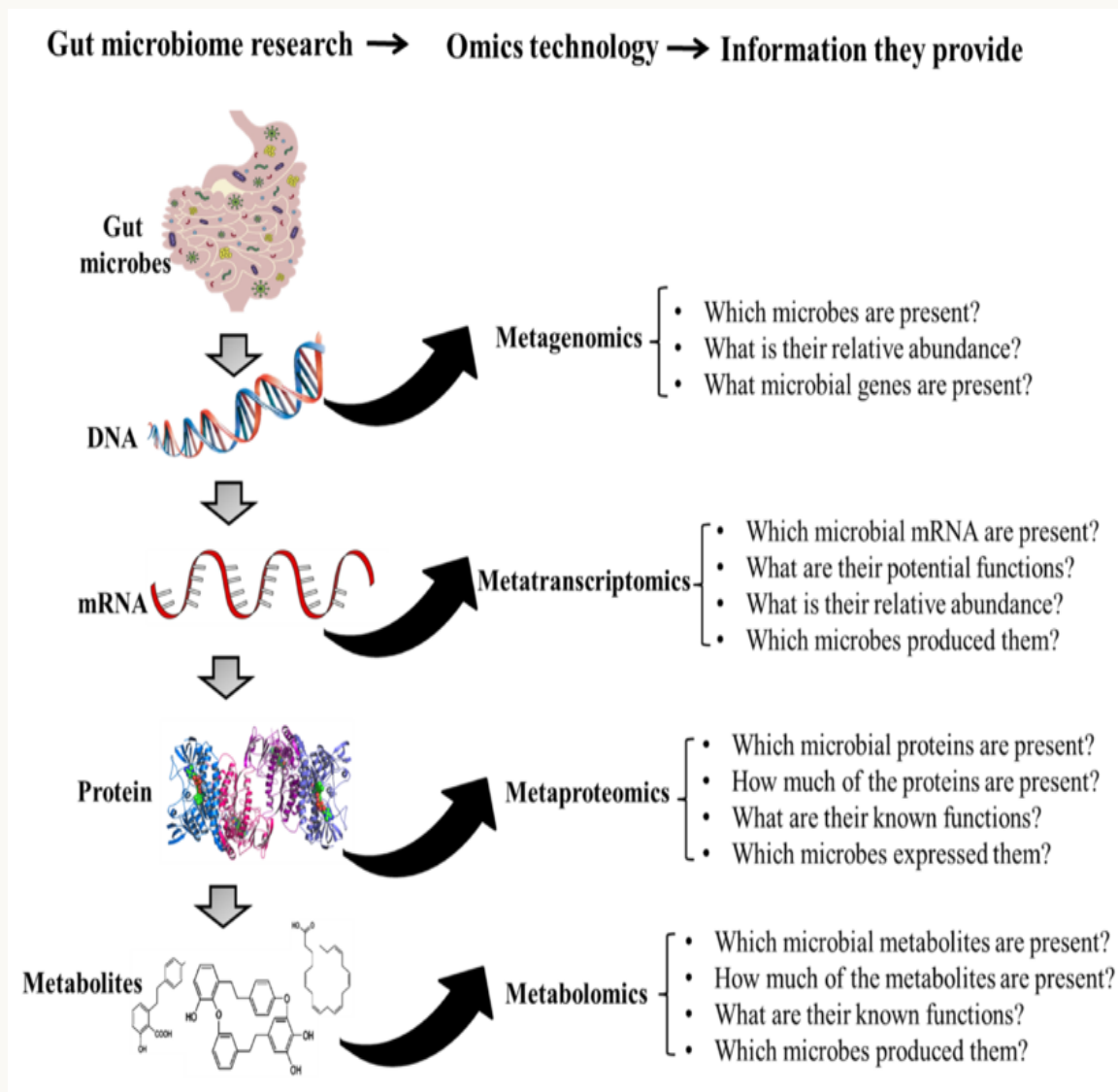
#### Переваги:

- дозволяють вивчати фізіологічні властивості мікроорганізмів (чутливість до антибіотиків, метаболічні шляхи);
- відносно недорогі для базових досліджень;
- дають можливість отримувати чисті культури для подальших експериментів.

- **Обмеження:** "Культиваційний парадокс" - менше 1% мікроорганізмів можуть бути культивовані в лабораторних умовах



# Сучасні підходи до дослідження мікробіому: Оміксні технології



## Метагеноміка: Аналіз ДНК мікробіому

### Ампліконне секвенування (наприклад, 16S рРНК):

Секвенування одного "маркерного" гена.

**Дані:** Хто є (таксономічний склад) та скільки їх (відносна кількість).

**Обмеження:** Не дає інформації про функціональний потенціал.

### Дробове секвенування геному (Shotgun Metagenomics):

Секвенування всієї ДНК у зразку.

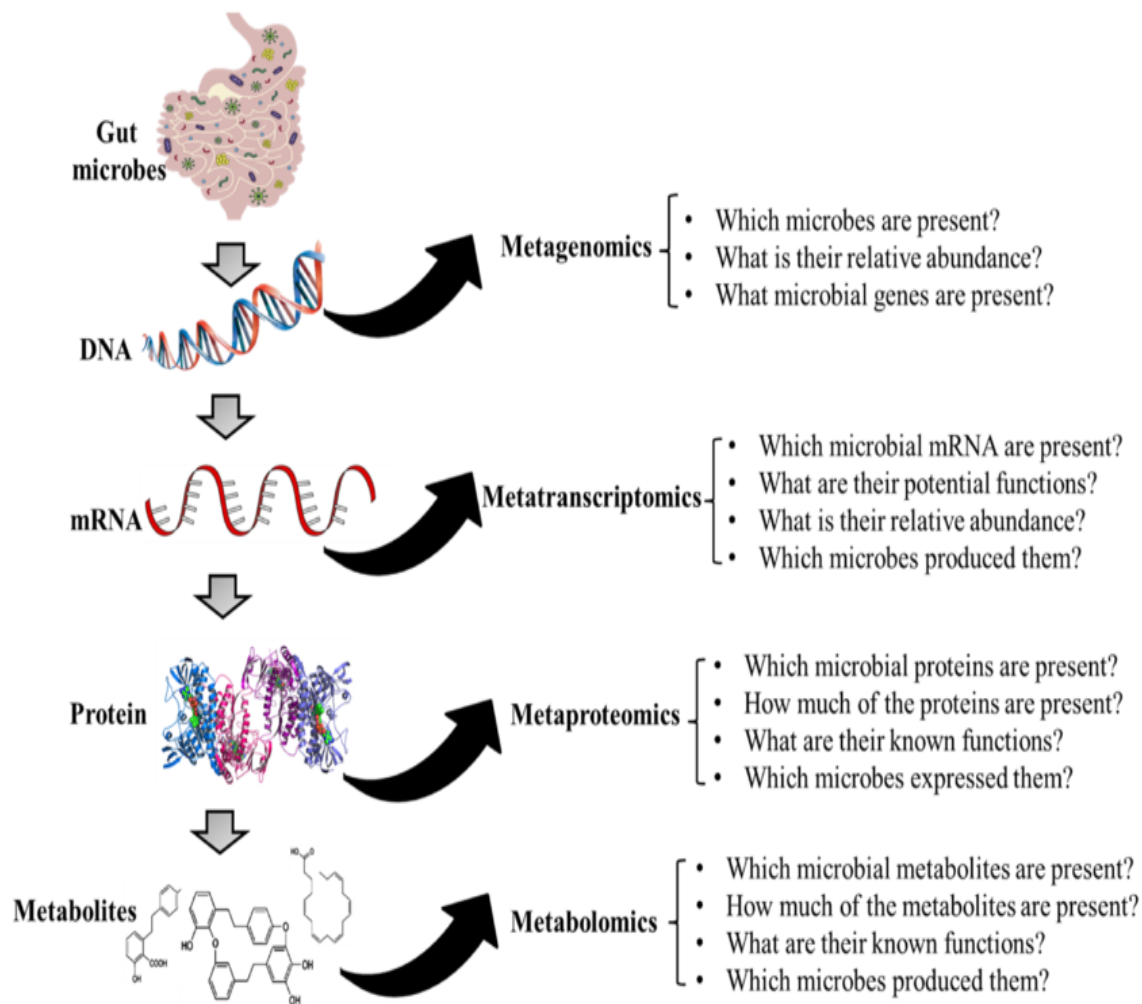
**Дані:** Хто є (з високою точністю) та які гени вони мають (функціональний потенціал).

**Обмеження:** Вища вартість та складність аналізу.



# Сучасні підходи до дослідження мікробіому: Оміксні технології

Gut microbiome research → Omics technology → Information they provide

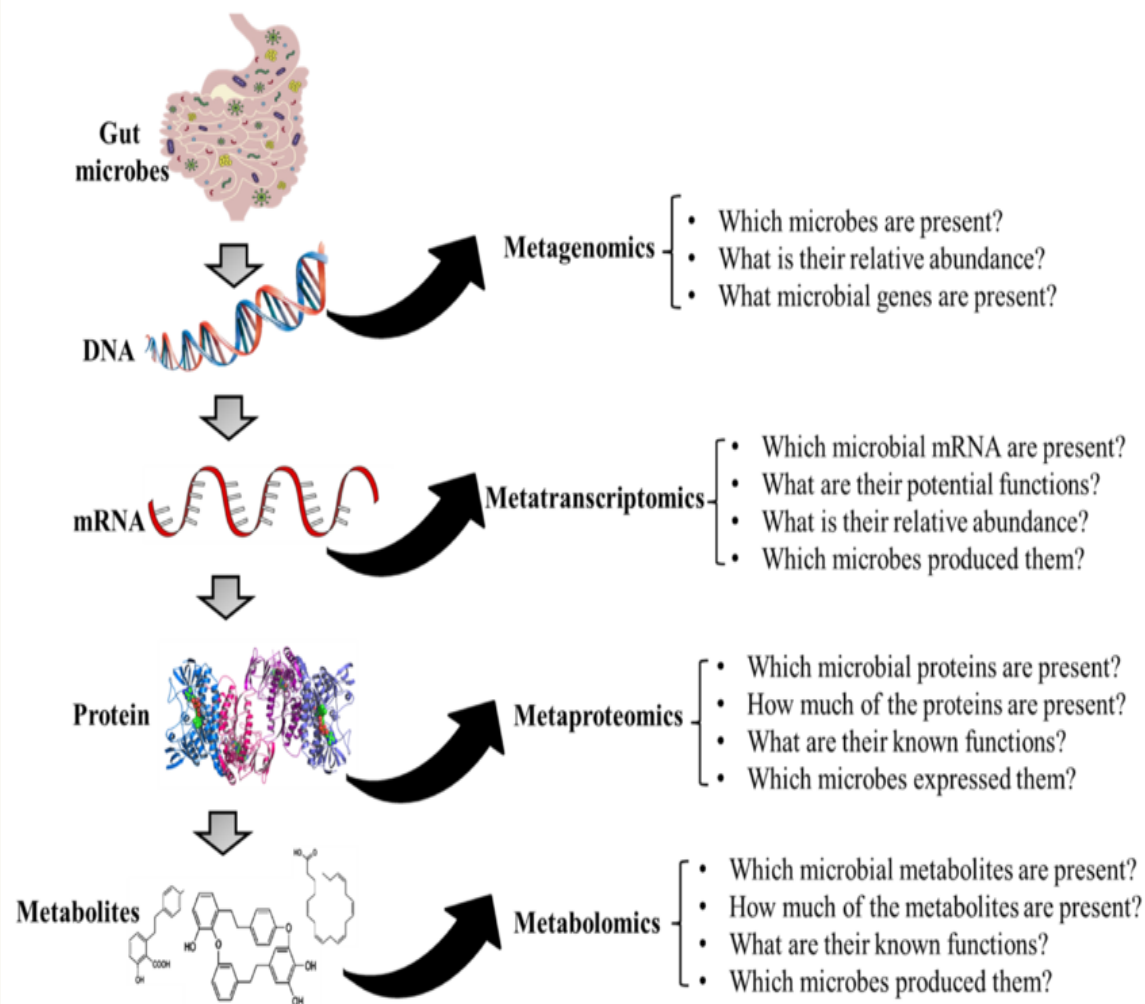


## Метатранскриптоміка (мРНК):

1. Аналіз активності генів (транскрипції).
2. **Дані:** Хто та що робить в даний момент?  
Які шляхи активні?
3. **Обмеження:** Схильність до артефактів,  
нестабільність мРНК.

# Сучасні підходи до дослідження мікробіому: Оміксні технології

Gut microbiome research → Omics technology → Information they provide



## · **Метапротеоміка (Білки):**

Аналіз експресії білків – кінцевих "робочих молекул".

**Дані:** Які білки присутні? Скільки їх? Які їхні функції?

**Обмеження:** Складність ідентифікації джерела білка (мікробний чи хазяїна).

## · **Метаболоміка (Метаболіти):**

Аналіз кінцевих продуктів метаболізму.

**Дані:** Які метаболіти присутні? Скільки їх? Які функції?

**Обмеження:** Неможливо точно визначити, який саме мікроб їх продукував.

Жоден метод окремо не дає повної картини. **Мультиоміксний підхід** (комбінація методів) — ключ до розуміння взаємодії мікробіом-хазяїн.

# Модуляція мікробіому: Терапевтичні стратегії

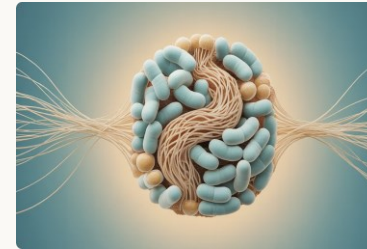
Probiome Therapeutic Strategie



# Дієтичні інтервенції



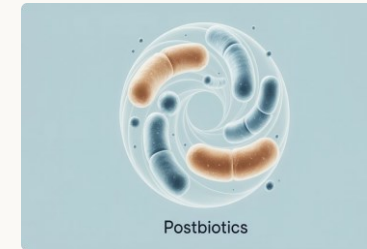
**Дієтичні патерни:** комплексні харчові підходи, що сприяють здоров'ю мікробіому



**Симбіотики:** комбінація про- та пребіотиків.



**Пребіотики:** неперетравлювані компоненти їжі, що стимулюють корисні бактерії (клітковина, ФОС).



**Постбіотики:** нежиттєздатні мікроорганізми та/або їхні компоненти, що приносять користь здоров'ю.

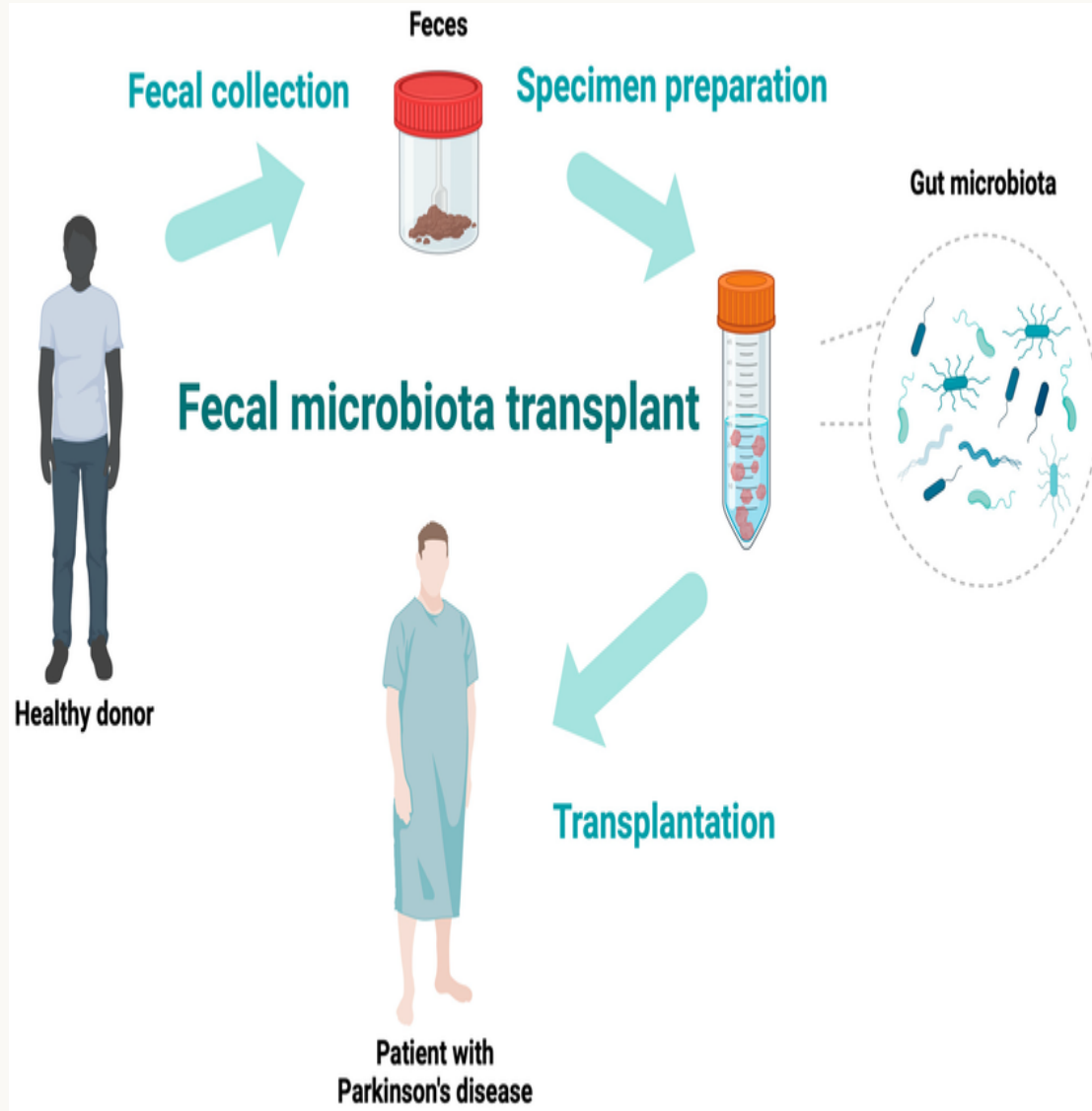


**Пробіотики:** живі мікроорганізми для користі господаря (напр., *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*).



**Персоналізована дієта:** адаптація харчування під індивідуальний мікробіом.

# Трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ)



**Принцип:** Передача фекальної мікробіоти від здорового донора реципієнту.

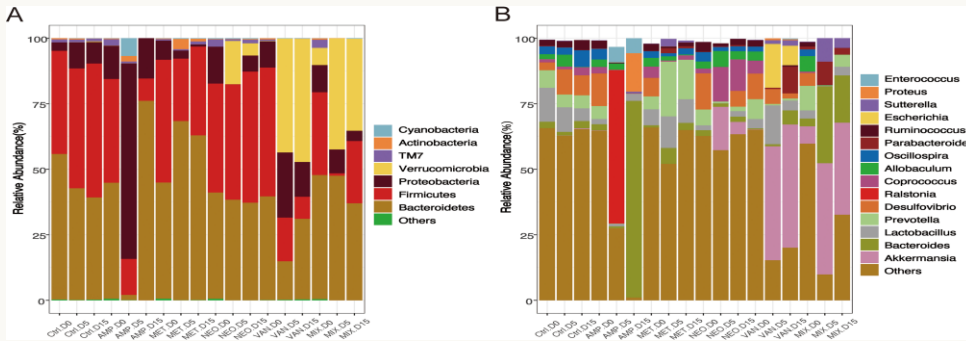
**Показання:** Рецидивуюча інфекція *Clostridioides difficile* (доведена висока ефективність, >90%).

**Перспективи:** дослідження потенціалу при:

- запальних захворюваннях кишківника
- Печінковій енцефалопатії
- метаболічному синдрому/ожирінні
- неврологічних розладах (напр., хв. Паркінсона, депресія)

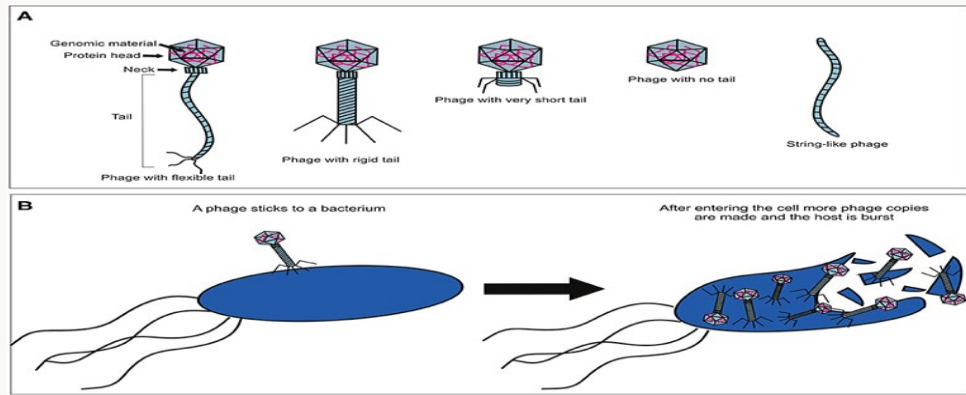


# Інші терапевтичні стратегії



## Антибіотики:

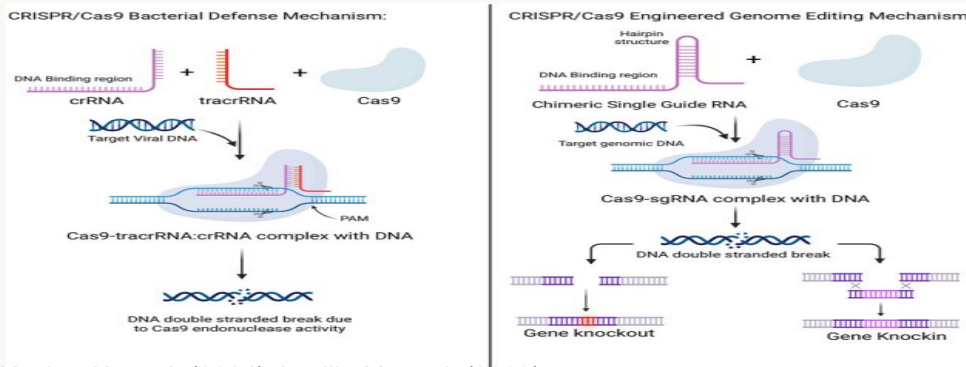
Цілеспрямоване призначення АБ для корекції складу мікробіому



## Фаготерапія:

**Принцип:** Використання бактеріофагів (вірусів, що знищують бактерії) для боротьби з патогенами.

**Перевага:** Висока специфічність, потенціал проти антибіотикорезистентності.



## Геномодифікація мікроорганізмів:

**Концепція:** Розробка "дизайнерських" бактерій з цільовими терапевтичними функціями (напр., синтез ліків, цілеспрямоване знищення).

**Статус:** Переважно дослідницька сфера, майбутні перспективи.

# Виклики та майбутні перспективи

## Виклики:

- **Складність та індивідуальність:** висока варіабельність мікробіому.
- **Стандартизація та відтворюваність:** проблеми з методами дослідження та терапії.
- **Регуляція та безпека:** нормативні рамки для нових біотерапевтиків.
- **Інтерпретація даних:** Від великих даних до клінічно значущих висновків.
- **Доказова база:** Необхідність масштабних клінічних випробувань.

## Майбутні перспективи:

- **Персоналізована мікробіомна медицина:** індивідуалізована діагностика та терапія.
- **Нові терапевтичні стратегії:** точні біотерапевтики, синтетична біологія.
- **Інтеграція в клінічну практику:** рутинне застосування в різних галузях медицини.
- **Розширення розуміння вісей:** кишківник-мозок, кишківник-легені, кишківник-шкіра тощо.
- **Превентивна медицина:** використання мікробіому для профілактики захворювань.

# Висновки

- **Мікробіом:** складна екосистема, що відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу та розвитку багатьох захворювань.
- **Дисбіоз:** не просто порушення, а активний учасник патогенезу.
- **Дослідження:** сучасні 'оміксні' технології дозволяють глибоко вивчати 'хто є' і 'що роблять'.
- **Модуляція:** широкий спектр терапевтичних стратегій – від дієти до ФМТ та фаготерапії – відкриває нові можливості для профілактики та лікування.
- **Майбутнє:** інтеграція знань про мікробіом у персоналізовану медицину.