

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI 10.31718/2077–1096.24.1.239

УДК:616.34-088.8-092:612.06

Ананьєва М.М.¹, Лобань Г.А.¹, Фаустова М.О.¹, Чумак Ю.В.¹, Лосєв С.М.².

ПОКАЗНИКИ ЯКІСНОГО ТА КІЛЬКІСНОГО СКЛАДУ КОМЕНСАЛЬНОЇ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА ЯК БІОМАРКЕРИ ГОМЕОСТАЗУ (ЧАСТИНА 1)

¹ Полтавський державний медичний університет. м. Полтава. Україна

² Лабораторія «Діаген», м. Київ. Україна. diagen.com.ua

В останні роки практична медицина зіштовхнулася з величезним потоком інформації щодо появи нових таксономічних одиниць, що належать до мікробіоти організму людини і як слідство з проблемами в трактуванні результатів лабораторних досліджень. Метою роботи є допомога лікарям різних спеціальностей, студентам медичних вузів, лікарям-інтернам орієнтуватися в сучасних уявленнях щодо особливостей мікробного профілю шлунково-кишкового тракту людини. Було проаналізовано 53 міжнародних літературних джерела що індексуються базами даних PubMed, Scopus, Google Scholar. Дослідження були виявлені шляхом електронного пошуку і обмежувались англійською мовою. На формування індивідуального спектру мікробіому людини впливають зміни умов навколишнього середовища, життєвих умов, харчування, клімату, генетики та інших факторів. Після народження головна роль у формуванні мікробіома людини залежить від феномену вертикального, горизонтального та змішаного рівнів перенесення мікроорганізмів. Орієнтуватись в різноманітності резидентної мікробіоти доволі складно тому для зручності науковцями були запропоновані специфічні біомаркери які в клінічній практиці використовують як непрямий показник властивості мікробіоти, моделюючій здоров'я або захворювання. Для розуміння розподілу видів всередині типів екологі ввели поняття α -, β -, γ – різноманітності які, в свою чергу, базуються на різних математичних моделях. Мікробіота тіла людини також оцінюється за допомогою даних показників. Поділ на ентеротипи запропонований вченими на підставі того, що філогенетичний (видовий) склад кожної категорії визначає власну функціональну особливість, яка ймовірно пов'язана з довгостроковими харчовими звичками. Висновки. Оцінювати цю складну систему мікробіому та величезний вплив її на організм людини, а також негативні наслідки дизбактеріозів, науковці намагаються за допомогою математичних моделей, імплементованих в мікробіологію.

Ключові слова: мікробіом людини, передання мікроорганізмів, біомаркери, кишковий мікробіом, індекси різноманітності, ентеротипи

Зв'язок з науковими темами. Стаття є фрагментом наукової роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології «Вивчення ролі умовно-патогенних та патогенних інфекційних агентів з чутливістю до антимікробних препаратів у патології людини № 123U102413»

Для більш глибокого розуміння ролі коменсальної мікробіоти для організму людини варто починати з кількісних показників. Завдяки сучасним методам діагностики та науковим дослідженням ідентифіковано понад 700 видів бактерій в ротовій порожнині [1] і, приблизно, 1000 таксономічних одиниць бактерій у кишківнику. Сума генів «метагеном» архей, бактерій, грибів, вірусів, найпростіших, що заселяють тіло людини складає 3 мільйони та посідає третє місце після ядерного та мітохондріального геномів людини [2].

Слід зазначити, що ця цифра не остаточна і залежить від стрімкого розвитку та можливостей сучасних методів лабораторної діагностики що використовуються для виявлення та ідентифікації геномів мікроорганізмів [3]. Враховуючи таку динаміку, науковці працюють над зміною філогенетичної належності таксонів до тих чи інших родів та родин. Тому в останні роки практична

медицина зіштовхнулася з величезним потоком інформації щодо появи нових таксономічних одиниць і, як слідство, з проблемами в трактуванні результатів лабораторних досліджень [4, 5, 6].

Тому метою нашої роботи є надання інформації лікарям-гастроентерологам, алергологам, дієтологам та лікарям інших спеціальностей, здобувачам освіти медичних вищих закладів освіти і лікарям-інтернам про сучасні уявлення щодо формування індивідуальних особливостей мікробного профілю шлунково-кишкового тракту людини та масштаби потенційного впливу мікробіоти на гомеостаз та метаболічні процеси організму.

Нами проаналізовано 53 міжнародні літературні джерела які індексуються базами даних PubMed, Scopus, Google Scholar. Наукові дослідження були виявлені шляхом електронного пошуку і обмежувались англійською мовою.

Сукупне співтовариство симбіотичних, коменсальних та патогенних мікроорганізмів що заселяють організм людини у 2001 році було названо Джозуа Ледербергом – «мікробіом» [7]. У 2007 році П. Турнбау визначив сукупність усіх бактерій, грибів, архей, вірусів/бактеріофагів організму людини як «мікробіоту», а сукупність їх геномів – «мікробіом». Зараз більше користуються терміном «мікробіом», що позначає при цьому саме сукупність усіх мікроорганізмів [8]. Пізніше вчені, які брали участь у реалізації проєкту "Мікробіом людини" дійшли висновку, що існування людського «надорганізму» впливає на розуміння не тільки фізіологічної норми (здоров'я), але і механізмів розвитку патології людини [9].

Активне заселення організму людини мікроорганізмами відбувається відразу після народження, остаточно формується після шостого місяця життя [10] та кардинально відрізняється залежно від способу розродження (природне або кесарів розтин) та типу вигодовування (грудне або штучне) [11, 12]. На формування індивідуального спектра мікробіому людини впливають: імунний статус, наявність хронічної патології, характер харчування, соціальні та природні фактори [13]. Цей процес виявляється дуже динамічним, тому що відносини між організмом людини та мікробіомом склалися еволюційно впродовж всього існування людини як виду і ця взаємодія продовжується як замкнуте коло причинно-наслідкових зв'язків [14, 15, 16, 17]. Окрім того, геном мікробіому змінюється швидше ніж геном людини і поряд з вже відомими мікроорганізмами з'являються нові, що за даними наукових досліджень раніше були ідентифіковані як мікробіота тварин, або та, що походить з навколишнього середовища [18, 19]. Мова йде про можливість вертикального, горизонтального та змішаного рівнів перенесення мікрофлори.

Вертикальне перенесення відбувається від матері до дитини й залежить від дієти матері під час вагітності, способу розродження, способу вигодовування, генетики людини та її віку. Даний тип трансмісії мікробіому є важливим для відтворення метагеному в популяції що забезпечує виживання людини як виду в процесі еволюції [20, 21]. При проходженні дитиною родових шляхів матері відбувається контамінація такими важливими бактеріями як *Bifidobacterium breve* та *Lactobacillus plantarum*. При грудному вигодовуванні (10^5 бактерій в 1 мл молока), окрім згаданих бактерій, в кишківник дитини потрапляють важливі представники класів *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) та *Bacteroidia* (*Bacteroides*, *Prevotella*). Їх домінування сприяє природному формуванню мікробіому та «програмуванню» здоров'я. Також не останню роль в колонізації корисними мікробами відіграє лактоферин молока [22].

Багато робіт вказують на те, що саме *Bifidobacterium* spp. має той необхідний набір ферментів (фукозиллактози, L-фукози), щоб пе-

ретворювати олігосахариди грудного молока в ацетат та лактат які, в свою чергу, забезпечують енергетичні потреби дитини [23, 24, 25].

На противагу вищенаведеного, розродження шляхом кесаревого розтину та штучне вигодовування порушує нормальний процес колонізації та сприяє контамінації іншою «не материнською» мікрофлорою (*Staphylococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium difficile* та інші) з подальшими негативними наслідками [26, 27].

Горизонтальне перенесення непатогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів є вторинним процесом і відбувається при контакті немовля з навколишнім середовищем, родиною та свійськими тваринами. Наприклад, горизонтальне перенесення мікрофлори з порожнини рота між членами однієї родини впливає на формування мікробіоти рота кожного. Валлес-Коломер М. та інші в своєму дослідженні підтвердили, що на формування видового складу ротової порожнини, перш за все, впливає тривалість співіснування людей в одному середовищі [28]. Якісний та кількісний склад мікробіому різних біотопів також залежить, як від імунної системи, яка контролює усі процеси, так і від антагоністичних відносин аллохтонної та автохтонної мікробіоти. Перш за все організмом людини оцінюється та користь, яку можуть надати «прибульці». Горизонтальне перенесення мікроорганізмів сприяє тому, що видовий склад мікробіоти відображає умови та спосіб життя індивідууму і поступово стає домінуючим за складом та кількістю у мікробному метагеномі. Гармонійне співіснування людини та мікробіоти дуже крихке і при зміні життєвих умов людини або зміні кількості та якості мікробіоти остання може чинити шкоду організму настільки, що наслідки будуть мати клінічне значення [29, 30, 22].

Слід зазначити, що взаємозв'язки між мікроорганізмами настільки складні, а вплив на організм людини настільки різноманітний, що за результатами лабораторних досліджень важко робити однозначні висновки (тільки як що це не стосується виділення патогенних мікроорганізмів – збудників інфекційних хвороб) [31].

Мікробіота колонізує всі біотопи, що мають певний контакт з зовнішнім середовищем: шкіру, зовнішнє вухо, слизові оболонки ротової порожнини, ока, піхви, кишківника. Однак той факт, що 1 грам фекалій містить 100 мільярдів мікробів, підтверджує найбільший вплив на організм людини саме кишкового мікробіому, кількісний та якісний склад якого зазвичай відрізняють з акцентом на:

- локалізацію - просвітний та пристінковий (перший є безпосереднім матеріалом для дослідження);
- відділ шлунково-кишкового тракту (враховуючи особливості всмоктування поживних речовин);
- патогенність для організму людини: сапрофіти, умовно-патогенні, патогенні мікроорганізми [32, 33].

Раніше для якісного та кількісного аналізу мікробіому кишківника використовували традицій-

ний бактеріологічний метод лабораторної діагностики, якій базується на культивуванні та ідентифікації окремих видів бактерій та грибів з визначенням їх токсинів та факторів патогенності, використовуючи поживні середовища. На жаль цей метод, хоча і вважається «золотим стандартом», обмежується ідентифікацією бактерій що культивуються. Однак більшість представників мікробіоти кишківника є облигатною анаеробною флорою, що важко культивується в умовах клініко-бактеріологічних лабораторій або не культивується зовсім. На противагу класичним методам, сучасні генетичні методи дають можливість виявити цілі таксономічні групи без етапу виділення чистої культури бактерій [34]. Аналіз гену малої субодиниці (16S) рибосомальної РНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі, метагеномне секвенування ДНК, використання ДНК-чипів дозволили виявити філогенетичний склад мікробіому та його різницю залежно від певного біотопу [35].

Орієнтуватись в різноманітності коменсальної мікробіоти доволі складно, тому для зручності науковцями були запропоновані біомаркери на кшталт:

- індексів різноманітності;
- виділення трьох основних енетротипів;
- відомих співвідношень: Грампозитивних / Грамнегативних бактерій, *Firmicutes* / *Bacteroidetes* (таксономічний рівень типів), *Prevotella* / *Bacteroides* (таксономічний рівень родів), *Fusobacterium nucleatum* / *Faecalibacterium prausnitzii* (таксономічний рівень видів) [36].

В клінічній практиці ці показники використовують як непрямі маркери властивостей мікробіоти, що моделює здоров'я або захворювання.

Індекси різноманітності видів. Для розуміння розподілу видів всередині типів екологі ввели поняття α -, β -, γ – різноманітності які, в свою чергу, базуються на різних математичних моделях [37, 38]. Мікробіота тіла людини також оцінюється за допомогою даних показників [39].

Широко відомий індекс (ентропія) Шеннона був запропонований американським математиком Клодом Шенноном у 1948 році як математична величина, що використовується для характеристики складних нелінійних процесів. Індекс здатен пояснювати закономірності у системах з нерівномірним розподілом зв'язків [40]. Пізніше біолог-еколог Рамон Маргалеф впровадив індекс Шеннона для вимірювання різноманітності видів в екосистемах, де найбільший показник відповідає найбільшій різноманітності. Індекс вимірюється в системі від 0 до 5. Оптимальною величиною вважається 1,5-3,5. Одновидова система має індекс 0 [41]. Індекс Шеннона-Маргалефа використовується для вимірювання α -різноманітності в локальних екосистемах. Альфа показником користуються для характеристики мікробіому людини щодо оцінки того, скільки видів присутні в системі, наприклад, у філо-

генетичному типі *Firmicutes*, та ступінь їх рівномірності (кількості) відносно один до одного [42].

На відміну від α -, β -різноманітність характеризує декілька або відкриті біосистеми за допомогою індексів Брея-Кертіса, Хілла (на скільки біотопи тіла людини або двох осіб несхожі між собою). Індекси вимірюються у системі від 0 до 1, де одиниця відповідає однаковому розподілу видів [43]. На даний час індекс Шеннона та Брея-Кертіса імплементований у статистично-біоінформатичну платформу мікробіому - Quantitative Insights Into Microbial Ecology (QIIME) для аналізу складних мікробних систем [44].

Поділ на енетротипи запропонований вченими на підставі того, що філогенетичний (видовий) склад кожної категорії визначає власну функціональну особливість, яка ймовірно пов'язана з довгостроковими харчовими звичками. Іншими словами представники, що входять до складу окремого енетротипу, можуть мати схожі біологічні властивості які певним чином впливають на організм господаря. [45]. Ці результати були отримані шляхом дослідження фекалій за допомогою методу ДНК-секвенування нуклеїнових кислот.

Як індикатор першого енетротипу розглядаються представники роду *Bacteroides*, які преважують в мікрофлорі людей що вживають багато тваринних жирів, м'яса, легких вуглеводів. До другого типу відносять бактерії у складі роду *Prevotella*, що характерно для осіб, які споживають багато їжі рослинного походження. [46].

Кількість представників 2 енетротипу в стані еубіозу зворотно пропорційна до кількості представників 1 енетротипу. Незважаючи на те, що роди *Bacteroides* та *Prevotella* є представниками філогенетичного типу *Bacteroidetes* обидва мають кардинальні розбіжності в виборі харчових субстратів та біохімічні відмінності в їх розкладанні, на яких ми зупинимось нижче.

Бактерії, що входять до складу *Firmicutes* (особливо це стосується *Ruminococcus* spp.) *Agutugam* M та ін. віднесли до 3 енетротипу [47]. Підставою для підвищеного інтересу до *Ruminococcus* spp. є те, що важливішою метаболічною особливістю представників роду є наявність екзоферменту целюлази, яка розщеплює целюлозу та різні види крохмалю до мальтози та глюкози що, в свою чергу, ферментуються бактеріями з виділенням енергії, оцтової кислоти та газів [48]. Найбільш розповсюдженим в кишківнику представником роду є *Ruminococcus gnavus* (з 2018 року представник роду *Mediterraneibacter*) [49], який активно ферментує складні вуглеводи до ацетату та форміату. У немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні та дітей раннього віку *Ruminococcus gnavus* преважує поряд з *Bifidobacterium* spp. Завдяки унікальним біологічним властивостям бактерія розмножується на поверхні та в товщі муцину, використовуючи глікани муцину як джерело вуглецю. *R. gnavus* виявляє антагонізм

проти *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus* через синтез бактеріоцинів та ефективно конкурує з ентеропатогенною *Escherichia coli* за клітинні рецептори. Поряд з позитивним впливом на гомеостаз кишківника стійке збільшення кількості представників *Ruminococcus* spp. реєструють при хворобі Крона, неспецифічному виразковому коліті та резервуарному ілеїті. Чисельність *R. gnavus* прямо корелює з тяжкістю симптомів що пов'язані з синдромом подразненого кишківника, а також, з проявами харчової та респіраторної алергії у дітей [50, 51]. Вивчення позитивного та негативного впливу *R. gnavus* на запальні процеси в шлунково-кишковому тракті, в залежності від індивідуальних фізіологічних функцій господаря, як окремий випадок, відображає складні взаємовідносини між мікрофлорою та організмом людини [52].

Співвідношення Грам+/Грамм– розглядається в контексті синтезу грам-негативними бактеріями ліпополісахаридного (ЛПС) комплексу, який за біологічними властивостями є ендотоксином, що може негативно впливати на організм людини при всмоктуванні з кишківника. Але з клінічної практики відомо, що грамнегативні *Bacteroides* (відсутній O-антиген), хоч і представлені найбільш кількісно в кишківнику, не мають такого негативного впливу на здоров'я людини як грамнегативні представники *Proteobacteria*: *Escherichia* spp., *Shigella* spp., *Haemophilus* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. Патогенність останніх реалізується внаслідок присутності ліпідів трьох типів А, В, С, серед яких саме ліпід А має високу токсигенну та імуногенну активність [36, 53]. При розгляданні співвідношення Грам+/Грамм– в сторону переваги останніх бактерій слід враховувати загальну кількість грамнегативних представників, з усіх філогенетичних типів що виявлені, в контексті особливості їх біологічних та біохімічних властивостей. Це є підставою не вважати співвідношення «Грам+/Грамм–» для оцінки гомеостазу кишківника клінічно значущим.

Висновки

Мікробіом людини характеризується великою біорізноманітністю, проте говорити про остаточне вивчення кількості та видового складу ще досить рано. Прорив у цьому питанні став можливий завдяки стрімкому розвитку та впровадженню в лабораторну практику сучасних методів діагностики. Численні дослідження мікробіоти привели до знань не тільки про різноманітність видів, а й про глибину та характер взаємодії її з організмом господаря. Індивідуальність і динамічність мікробного складу людини залежить від багатьох чинників: способу народження, виду вигодовування, умов навколишнього середовища, кліматичних особливостей, характеру харчування, супутньої патології. Оцінювати цю

складну систему та її величезний вплив на організм людини науковці намагаються за допомогою математичних моделей, імплементованих у мікробіологію.

Особистий внесок авторів

Ананьєва М.М - аналіз результатів, написання рукопису; Лобань Г.А. - редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису; Фаустова М.О. - концепція та дизайн; Чумак Ю.В. - літературний пошук; Лосєв С.М - адміністративна підтримка.

Конфлікт інтересів

Робота виконана при фінансуванні лабораторії «Діаген», м. Київ, Україна.

Подяка: адміністрації та колективу лабораторії «Діаген», м. Київ, Україна.

References

- Willis JR, Gabaldón T. The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystems. *Microorganisms*. 2020 Feb 23;8(2):308. doi: 10.3390/microorganisms8020308.
- Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018 Jun 13;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
- Zhang Q, Yu K, Li S, Zhang X, Zhao Q, Zhao X, et al. gutMEGA: a database of the human gut MEtaGenome Atlas. *Brief Bioinform*. 2021 May 20;22(3):bbaa082. doi: 10.1093/bib/bbaa082.
- Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019 Jul 16;11(7):1613. doi: 10.3390/nu11071613.
- Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pesoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1474. doi: 10.3390/nu12051474.
- Gou W, Ling CW, He Y, Jiang Z, Fu Y, Xu F, et al. Interpretable Machine Learning Framework Reveals Robust Gut Microbiome Features Associated With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):358-366. doi: 10.2337/dc20-1536.
- Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics - A Genealogical Treasury of Words. *Genealogical Treasury of Words*. *Scientist*. 2001;15(7):8.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature*. 2007 Oct 18;449(7164):804-10. doi: 10.1038/nature06244.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234.
- Williams JE, Carrothers JM, Lackey KA, Beatty NF, Brooker SL, Peterson HK, et al. Strong Multivariate Relations Exist Among Milk, Oral, and Fecal Microbiomes in Mother-Infant Dyads During the First Six Months Postpartum. *J Nutr*. 2019 Jun 1;149(6):902-914. doi: 10.1093/jn/nxy299.
- Lavelle A, Hill C. Gut Microbiome in Health and Disease: Emerging Diagnostic Opportunities. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019 Jun;48(2):221-235. doi: 10.1016/j.gtc.2019.02.003.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):690-703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004. Erratum in: *Cell Host Microbe*. 2015 Jun 10;17(6):852. Jun, Wang [corrected to Wang, Jun]. Erratum in: *Cell Host Microbe*. 2015 Jun 10;17(6):852.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
- Meyer K, Lulla A, Debroy K, Shikany JM, Yaffe K, Meirelles O, et al. Association of the Gut Microbiota With Cognitive Function in Midlife. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5(2):e2143941. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43941.
- Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*. 2021 Aug 5;184(16):4137-4153.e14. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.019.

16. Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The Healthy Microbiome-What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(2):483-494. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.057.
17. Kuziel GA, Rakoff-Nahoum S. The gut microbiome. *Curr Biol*. 2022 Mar 28;32(6):R257-R264. doi: 10.1016/j.cub.2022.02.023.
18. Ananieva M, Faustova M, Loban G, Avetkov D. Biological Properties of *Streptococcus pluranimalium* as the New Human Pathogen. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2023 Jan;11(A):53-57. doi: 10.3889/oamjms.2023.10990.
19. Ananieva MM, Faustova MO, Basarab IO, Loban GA. *Kocuria rosea*, *kocuria kristinae*, *leuconostoc mesenteroides* as caries-causing representatives of oral microflora. *Wiad Lek*. 2017;70(2 pt 2):296-298.
20. Nishida AH, Ochman H. A great-ape view of the gut microbiome. *Nat Rev Genet*. 2019 Apr;20(4):195-206. doi: 10.1038/s41576-018-0085-z.
21. Ebert D, Fields PD. Host-parasite co-evolution and its genomic signature. *Nat Rev Genet*. 2020 Dec;21(12):754-768. doi: 10.1038/s41576-020-0269-1.
22. Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I. Reconstitution and Transmission of Gut Microbiomes and Their Genes between Generations. *Microorganisms*. 2021 Dec 30;10(1):70. doi: 10.3390/microorganisms10010070.
23. James K, Bottacini F, Contreras JIS, Vigoureux M, Egan M, Motherway MO, et al. Metabolism of the predominant human milk oligosaccharide fucosyllactose by an infant gut commensal. *Sci Rep*. 2019 Oct 28;9(1):15427. doi: 10.1038/s41598-019-51901-7. Erratum in: *Sci Rep*. 2020 Oct 9;10(1):17265.
24. Mills DA, German JB, Lebrilla CB, Underwood MA. Translating neonatal microbiome science into commercial innovation: metabolism of human milk oligosaccharides as a basis for probiotic efficacy in breast-fed infants. *Gut Microbes*. 2023 Jan-Dec;15(1):2192458. doi: 10.1080/19490976.2023.2192458.
25. Turroni F, Milani C, Duranti S, Ferrario C, Lugli GA, Mancabelli L, van Sinderen D, Ventura M. *Bifidobacteria* and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Jan;75(1):103-118. doi: 10.1007/s00018-017-2672-0.
26. Van Daele E, Knol J, Belzer C. Microbial transmission from mother to child: improving infant intestinal microbiota development by identifying the obstacles. *Crit Rev Microbiol*. 2019 Sep-Nov;45(5-6):613-648. doi: 10.1080/1040841X.2019.1680601.
27. Wang S, Ryan CA, Boyaval P, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Maternal Vertical Transmission Affecting Early-life Microbiota Development. *Trends Microbiol*. 2020 Jan;28(1):28-45. doi: 10.1016/j.tim.2019.07.010.
28. Valles-Colomer M, Blanco-Míguez A, Manghi P, Asnicar F, Dubois L, Golzato D, et al. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. *Nature*. 2023 Feb;614(7946):125-135. doi: 10.1038/s41586-022-05620-1.
29. Roughgarden J, Gilbert SF, Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I, Lloyd EA, Roughgarden J, et al. Holobionts as Units of Selection and a Model of Their Population Dynamics and Evolution. *Biol Theory*. 2018;13:44-65. doi: 10.1007/s13752-017-0287-1.
30. Fassarella M, Blaak EE, Penders J, Nauta A, Smidt H, Zoetendal EG. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health. *Gut*. 2021 Mar;70(3):595-605. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321747.
31. Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, Fields CJ, Woods JA. Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019 Apr;47(2):75-85. doi: 10.1249/JES.000000000000183.
32. Allaband C, McDonald D, Vázquez-Baeza Y, Minich JJ, Tripathi A, Brenner DA, et al. *Microbiome 101: Studying, Analyzing, and Interpreting Gut Microbiome Data for Clinicians*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):218-230. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.017.
33. Riedel S, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Mietzner TA, Detrick B, et al. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology [Internet]*. 28th ed. McGraw-Hill Education; 2019. [Accessed 2024 Jan 29]. <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2629>.
34. Wood DE, Lu J, Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol*. 2019 Nov 28;20(1):257. doi: 10.1186/s13059-019-1891-0.
35. Zhang B, Brock M, Arana C, Dende C, van Oers NS, Hooper LV, et al. Impact of Bead-Beating Intensity on the Genus- and Species-Level Characterization of the Gut Microbiome Using Amplicon and Complete 16S rRNA Gene Sequencing. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Oct 1;11:678522. doi: 10.3389/fcimb.2021.678522.
36. Di Pierro F. Gut Microbiota Parameters Potentially Useful in Clinical Perspective. *Microorganisms*. 2021 Nov 22;9(11):2402. doi: 10.3390/microorganisms9112402.
37. Tuomisto HA diversity of beta diversities: straightening up a concept gone awry. Part 1. Defining beta diversity as a function of alpha and gamma diversity. *Ecography*. 2010 Feb;33(1):2-22. doi: 10.1111/j.1600-0587.2009.05880.x
38. Walters KE, Martiny JBH. Alpha-, beta-, and gamma-diversity of bacteria varies across habitats. *PLoS One*. 2020 Sep 23;15(9):e0233872. doi: 10.1371/journal.pone.0233872.
39. Liu K, Zhang Y, Li Q, Li H, Long D, Yan S, et al. Ethnic Differences Shape the Alpha but Not Beta Diversity of Gut Microbiota from School Children in the Absence of Environmental Differences. *Microorganisms*. 2020 Feb 14;8(2):254. doi: 10.3390/microorganisms8020254.
40. Shannon CE. The mathematical theory of communication. 1963. *MD Comput*. 1997 Jul-Aug;14(4):306-17.
41. Margalef R. Information and uncertainty in living systems, a view from ecology. *Biosystems*. 1996;38(2-3):141-6. doi: 10.1016/0303-2647(95)01584-1.
42. Hagerly SL, Hutchison KE, Lowry CA, Bryan AD. An empirically derived method for measuring human gut microbiome alpha diversity: Demonstrated utility in predicting health-related outcomes among a human clinical sample. *PLoS One*. 2020 Mar 2;15(3):e0229204. doi: 10.1371/journal.pone.0229204.
43. Modin O, Liébana R, Saheb-Alam S, Wilén BM, Suarez C, Hermansson M, et al. Hill-based dissimilarity indices and null models for analysis of microbial community assembly. *Microbiome*. 2020 Sep 11;8(1):132. doi: 10.1186/s40168-020-00909-7. Erratum in: *Microbiome*. 2020 Oct 28;8(1):148.
44. D'Argenio V, Casaburi G, Precone V, Salvatore F. Comparative metagenomic analysis of human gut microbiome composition using two different bioinformatic pipelines. *Biomed Res Int*. 2014;2014:325340. doi: 10.1155/2014/325340.
45. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174-80. doi: 10.1038/nature09944. Erratum in: *Nature*. 2011 Jun 30;474(7353):666. Erratum in: *Nature*. 2014 Feb 27;506(7489):516.
46. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234.
47. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F, Blaser MJ, Bushman FD, et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol*. 2018 Jan;3(1):8-16. doi: 10.1038/s41564-017-0072-8.
48. La Reau AJ, Suen G. The Ruminococci: key symbionts of the gut ecosystem. *J Microbiol*. 2018 Mar;56(3):199-208. doi: 10.1007/s12275-018-8024-4.
49. Togo AH, Diop A, Bittar F, Maraninchi M, Valero R, Armstrong N, et al. Description of *Mediterraneibacter massiliensis*, gen. nov., sp. nov., a new genus isolated from the gut microbiota of an obese patient and reclassification of *Ruminococcus faecis*, *Ruminococcus lactaris*, *Ruminococcus torques*, *Ruminococcus gnavus* and *Clostridium glycyrrhizinilyticum* as *Mediterraneibacter faecis* comb. nov., *Mediterraneibacter lactaris* comb. nov., *Mediterraneibacter torques* comb. nov., *Mediterraneibacter gnavus* comb. nov. and *Mediterraneibacter glycyrrhizinilyticus* comb. nov. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2018 Nov;111(11):2107-2128. doi: 10.1007/s10482-018-1104-y.
50. Crost EH, Coletto E, Bell A, Juge N. *Ruminococcus gnavus*: friend or foe for human health. *FEMS Microbiol Rev*. 2023 Mar 10;47(2):fuad014. doi: 10.1093/femsre/fuad014.
51. Čipčić Paljetak H, Barešić A, Panek M, Perić M, Matijašić M, Lojkić I, et al. Gut microbiota in mucosa and feces of newly diagnosed, treatment-naïve adult inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome patients. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2083419. doi: 10.1080/19490976.2022.2083419.
52. Yu S, Balasubramanian I, Laubitz D, Tong K, Bandyopadhyay S, Lin X, et al. Paneth Cell-Derived Lysozyme Defines the Composition of Mucolytic Microbiota and the Inflammatory Tone of the Intestine. *Immunity*. 2020 Aug 18;53(2):398-416.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.010.
53. Oliveira J, Reygaert WC. Gram-Negative Bacteria. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538213/>

Summary

INDICATORS OF THE QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION OF THE GUT COMMENSAL MICROBIOTA AS BIOMARKERS OF HOMEOSTASIS (Part 1)

Ananieva M.M¹, Loban G.A¹, Faustova M.O¹, Chumak Y.V¹, Losev S.M².

Keywords: human microbiome, microbial transmission, biomarkers, intestinal microbiome, diversity indices, enterotypes.

In recent years, practical medicine has faced a surge of information highlighting the emergence of new

microbes in the human body's microbiota, leading to challenges in interpreting laboratory test results. This study aims to equip medical professionals, including doctors of various specialties, medical students, and interns, with a comprehensive understanding of the current knowledge on the human gastrointestinal microbial profile. Our analysis included 53 articles from international literature sources indexed in PubMed, Scopus, and Google Scholar databases. These articles were identified through an electronic search. The composition of the human microbiome is shaped by alterations in environmental conditions, living environments, diet, climate, genetics, and various other factors. Following birth, the pivotal role in microbiome formation involves the vertical, horizontal, and mixed transfer of microorganisms. Navigating the diversity of resident microbiota can be challenging, leading scientists to suggest biomarkers such as diversity indices, enterotypes, and established ratios at typical taxonomic levels (genus, species) for convenience. In clinical practice, these indicators serve as indirect markers of microflora properties that model health or disease. To understand the distribution of species within types, ecologists introduced concepts like α -, β -, and γ -diversity, grounded in different mathematical models. These indicators are also employed to assess the human body microbiota. The division into enterotypes was proposed by scientists on the basis that the phylogenetic (species) composition of each category determines its own functional feature, which is likely to be related to long-term eating habits. Conclusion. Scientists endeavor to assess the intricate microbiome system and its substantial impact on the human body, as well as the adverse effects of dysbiosis, employing mathematical models applied in microbiology.

DOI 10.31718/2077-1096.24.1.244

УДК 616.99:615.28(COVID-2)-085:378

Вахненко А.В., Моїсєєва Н.В., Власова О.В.

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ ПРИ SARS-COVID-2 ІНФЕКЦІЇ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Полтавський державний медичний університет, Полтава

За останні роки одним із несподіваних і дуже серйозним викликом для забезпечення здоров'я населення в усьому світі стала пандемія SARS-CoV-2. Причому інфекція SARS-CoV-2 призводила до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому в результаті надмірного системного запалення, та розвитку поліорганної недостатності, а згодом і смерті. Причому проблема усунення надмірного системного запалення, тобто зниження продукції прозапальних цитокінів при SARS-CoV-2, залишається відкритою. В цьому розрізі застосування глюкокортикостероїдів при інфекції спричиненою SARS-CoV-2, залишається досить суперечливим. Підстав для рутинного застосування стероїдів у протоколах інтенсивної терапії SARS-CoV-2 явно недостатньо і залишається предметом подальших досліджень. У даному огляді наведено аналіз літературних джерел, настанов, сучасних міжнародних рекомендацій з патогенетичної терапії SARS-CoV-2 для запобігання та усунення гіперпродукції прозапальних цитокінів за допомогою застосування глюкокортикостероїдних засобів. Мета роботи провести аналіз сучасних літературних джерел щодо сучасних особливостей клініко-фармакологічного обґрунтування застосування глюкокортикостероїдів при SARS-CoV-2 інфекції в клінічній практиці. Проведений аналіз наукової літератури демонструє, що на сьогодні у пацієнтів з SARS-CoV-2 інфекцією терапія глікортикостероїдами не може бути рекомендована для рутинного застосування в терапевтичній практиці. Так при нетяжкому перебігу SARS-CoV-2 інфекції, коли пацієнт не потребує кисневої підтримки ГКС-терапія протипоказана. Тоді як при тяжкому перебігу SARS-CoV-2, коли у хворого розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром з тяжкою дихальною недостатністю, коли є необхідність в оксигенотерапії, ШВЛ або ЕКМО застосування кортикостероїдів є вкрай необхідне, і може бути рекомендовано до обов'язкового застосування. Назріла необхідність узагальненого визначення оптимального глюкокортикостероїдного засобу, показань, його дозування та тривалості призначення в програмах терапії SARS-CoV-2 інфекції, з урахуванням біомаркерів тяжкості перебігу запального процесу і біомаркерів відповіді організму на глюкокортикостероїдні засоби.

Ключові слова: SARS-CoV-2 інфекція; системна запальна реакція; прозапальні цитокіни; гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система; глюкокортикостероїди.

Робота виконана в межах ініціативної планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці» № 0120U103921, 2020-2024.

Вступ

Сьогодні відомо, що при SARS-CoV-2 інфекції супроводжується гострим респіраторним дистрес-синдромом, який зумовлює розвиток тяжкої

гіпоксії, набряку легень, швидко призводить до розвитку та наростанню поліорганної недостатності, а згодом і смерті [1]. Причому летальність хворих у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), в