

НАПРАВЛЕННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МИКРОБИОМА ЧЕЛОВЕКА: ВКЛАД В РЕШЕНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ В РОССИИ

В.М. Абрамов¹, И.В. Косарев¹, Т.В. Припутневич², В.С. Хлебников¹, Р.Н. Василенко¹, С.Ю. Пчелинцев¹, В.Н. Каркищенко³, А.В. Мачулин^{4*}, Т.Н. Абашина⁴, В.А. Самойленко⁴, М.Т. Гасанов³, В.Н. Уверский⁵, А.В. Карлышев⁶

¹ ОАО «Институт инженерной иммунологии»
142380, Российская Федерация, Московская обл., Чеховский р-н, п. Любучаны, ул. Научная, 1

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Опарина, 4

³ ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

⁴ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр
«Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»
142290, Российская Федерация, Московская обл., г. Пушкино, просп. Науки, 3

⁵ Университет Южной Флориды
33620, США, Флорида, Тампа, просп. Е. Фаулер, 4202

⁶ Кингстонский университет
KT1 1LQ, Великобритания, Лондон, Суррей, Кингстон-апон-Темс,
ул. Хайстрит, 53-57, Ривер Хаус

Для решения возникшей в России демографической проблемы требуются комплексные многосторонние подходы, направленные на повышение рождаемости и снижение детской и взрослой смертности. Одним из подходов для решения этой проблемы является направленная регуляция микробиома человека.

Ключевые слова: демографическая проблема, направленная регуляция микробиома

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Абрамов В.М., Косарев И.В., Припутневич Т.В., Хлебников В.С., Василенко Р.Н., Пчелинцев С.Ю., Каркищенко В.Н., Мачулин А.В., Абашина Т.Н., Самойленко В.А., Гасанов М.Т., Уверский В.Н., Карлышев А.В. Направленная регуляция микробиома человека: вклад в решение демографической проблемы в России. *Биомедицина*. 2021;17(3E):99–105. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-99-105>

Поступила 08.04.2021

Принята после доработки 23.07.2021

Опубликована 20.10.2021

DIRECTED REGULATION OF THE HUMAN MICROBIOME: CONTRIBUTION TO THE SOLUTION OF THE DEMOGRAPHIC PROBLEM IN RUSSIA

**Vyacheslav M. Abramov¹, Igor V. Kosarev¹, Tatiana V. Pripitnevich²,
Valentin S. Khlebnikov¹, Raisa N. Vasilenko¹, Sergey Yu. Pchelintsev¹,
Vladislav N. Karkischenko³, Andrey V. Machulin^{4*}, Tatiana N. Abashina⁴,
Vladimir A. Samoilenko⁴, Melik T. Gasanov³, Vladimir N. Uversky⁵, Andrey V. Karlyshev⁶**

¹ *Institute of Immunological Engineering
142380, Russian Federation, Moscow Region, Chekhov District, Lyubuchany, Nauchnaya Str., 1*

² *National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health Care of Russia
117997, Russian Federation, Moscow, Akademika Oparina Str., 4*

³ *Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1*

⁴ *Federal Research Center "Pushchino Scientific Center for Biological Research
of the Russian Academy of Sciences"
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Science Avenue, 3*

⁵ *University of South Florida
33620, USA, Florida, Tampa, 4202 E. Fowler Avenue*

⁶ *Kingston University London
KT1 1LQ, Great Britain, London, Surrey, Kingston upon Thames, 53-57 High Str., River House*

In order to solve the demographic problem that has arisen in Russia, comprehensive multilateral approaches are required, aimed at increasing the birth rate and reducing child and adult mortality. One approach to solve this problem is directed regulation of the human microbiome.

Keywords: demographic problem, directed regulation of the microbiome

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Abramov V.M., Kosarev I.V., Pripitnevich T.V., Khlebnikov V.S., Vasilenko R.N., Pchelintsev S.Yu., Karkischenko V.N., Machulin A.V., Abashina T.N., Samoilenko V.A., Gasanov M.T., Uversky V.N., Karlyshev A.V. Directed Regulation of the Human Microbiome: Contribution to the Solution of the Demographic Problem in Russia. *Journal Biomed.* 2021;17(3E):99–105. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-17-3E-99-105>

Submitted 08.04.2021

Revised 23.07.2021

Published 20.10.2021

В настоящее время динамика показателей рождаемости и смертности в России приобрела угрожающий характер. Согласно статистическим данным, в 2019 г. умерло на 200 тыс. чел. больше, чем родилось. Это обусловлено увеличением частоты как детской, так и взрослой смертности.

Высокая детская смертность наблюдается в возрасте до 5 лет. Это тесно связано с преждевременными родами.

Так, в 2019 г. родились преждевременно 110 тыс. детей. Причиной преждевременных родов в 90% случаев является вагинальный дисбиоз у беременной женщины, ведущий к развитию урогенитальных инфекционных заболеваний, нарушающих нормальное внутриутробное развитие ребёнка.

Преждевременно рождённые — это дети с недоразвитыми функциональными си-

стемами организма (пищеварительной, иммунной, нервной и др.). У таких детей часто развивается некротизирующий энтероколит (НЭК), переходящий в сепсис с летальным исходом. После хирургического лечения НЭК смертность составляет 50%. НЭК у новорождённого возникает в результате формирования кишечного дисбиоза. В кишечной микробиоте таких детей обнаружено увеличенное содержание бактерий филума *Proteobacteria*, продуцирующих повышенное количество липополисахарида (ЛПС), отсутствие бактерий филума *Actinobacteria* и нарушение эпителиального барьера кишечника. Прослеживается взаимосвязь трагических событий:

- вагинальный дисбиоз у матери во время беременности;
- преждевременные роды;
- предрасположенность у новорождённого к развитию НЭК;
- высокая детская смертность в возрасте до 5 лет.

Экспоненциальный рост смертности населения России отмечается и в возрасте после 40 лет. Через каждые 8 лет вероятность смерти удваивается. Это связано со старением организма. Подобная закономерность отмечается и в других развитых странах мира. ВОЗ включила в Международную классификацию болезней (МКБ-11) заболевание, ассоциированное со старением, — «ageing related». Согласно данным ВОЗ, 70% всех смертей на земле являются возраст-зависимыми. ВОЗ официально признала: первичная и глубинная причина тяжёлых возрастных болезней, из-за которых умирает большинство людей, — старение организма. Это означает: устраняя причину (дряхление организма), можно избавиться от последствий — тех самых смертельно опасных болезней.

Наступившая эра микробиома открыла уникальные возможности для разработки прорывных технологий для профилактики НЭК у новорождённых, а также для сни-

жения скорости старения и смертности взрослого населения. Микробиом представляет собой совокупность обитающих в организме человека микроорганизмов. Он относится к функциональным системам организма подобно иммунной, пищеварительной, нервной и др. Основным биотопом микробиома организма человека является кишечная микробиота [3]. В 1 г содержимого слепой кишки обнаруживают около 2×10^9 микробных клеток (более 500 видов). В общей сложности в кишечнике насчитывается более 1000 различных видов микроорганизмов. После рождения ребёнка кишечная микробиота контролирует процесс созревания и нормальную работу врождённого иммунитета. Между кишечной микробиотой и хозяином существует метаболическая взаимосвязь. Она имеет решающее значение для поддержания жизненно важных функций, обеспечивающих здоровье хозяина. Здоровая кишечная микробиота укрепляет эпителиальный кишечный барьер. Однако с возрастом у человека развивается кишечный дисбиоз, связанный с постепенным увеличением в кишечной микробиоте бактерий филума *Proteobacteria*, продуцирующих повышенное количество ЛПС, и уменьшением бактерий филума *Actinobacteria*. Снижение в кишечной микробиоте филума сахаролитических бактерий (лактоациллы, бифидобактерии) уменьшает выработку короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), обеспечивающих 20% ежедневной энергетической потребности организма. КЦЖК обеспечивают трофику энтероцитов и участвуют в репаративных процессах кишечника. Они стимулируют пролиферацию кишечных стволовых клеток и их дифференцировку в зрелые энтероциты. Патологические изменения в составе кишечной микробиоты повреждают нормальный метаболизм и гомеостатические взаимодействия «микробиота — хо-

зьян», а также нарушают эпителиальный барьер кишечника. Дисфункция эпителиального кишечного барьера ведёт к неконтролируемой транслокации из кишечника ЛПС, который является агонистом TLR4-рецепторов врождённого иммунитета, экспрессируемых на поверхности эндотелия сосудов, капилляров, а также на различных иммунокомпетентных клетках организма. ЛПС активирует врождённый иммунитет. Клетки врождённого иммунитета начинают секретировать бактерицидные факторы и провоспалительные цитокины, вызывающие в организме воспаление. В норме через 24 ч клетки врождённого иммунитета переключаются по принципу обратной связи на продукцию противовоспалительных цитокинов и воспаление прекращается. При возрастном кишечном дисбиозе в связи с длительной дисфункцией кишечного барьера неконтролируемая длительная транслокация ЛПС постоянно активирует врождённый иммунитет, который формирует в организме хроническое низкоинтенсивное воспаление, инициирующее «воспалительное старение» [5].

Длительные дисбиотические нарушения метаболизма у взрослых ведут к развитию метаболического синдрома (МС) — одной из основных причин преждевременного старения [4]. Патогенетическими звеньями МС являются: сахарный диабет второго типа (СД2), ожирение, инсулинорезистентность, нейродегенеративные процессы, катаракта, сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, инсульт, инфаркт). В экспериментах на мышах показано, что инфузия ЛПС мышам с нормальной массой тела индуцирует развитие МС (ожирение, инсулинорезистентность, развитие СД2). В клинических исследованиях у лиц с ожирением также отмечается более высокая концентрация ЛПС в крови. Проведённые

в России исследования выявили наличие МС у 29,7% (каждый третий!) взрослого населения [2]. Распространение МС среди населения всего мира приняло характер пандемии, которая послужила патофизиологической основой для развития пандемии COVID-19 [9]. Первостепенная задача в борьбе с коронавирусной пандемией — вакцинация населения и контроль за развитием популяционного иммунитета. Не менее важной задачей является профилактика МС.

В зарубежной и отечественной литературе накапливаются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о перспективности включения про-, пре-, мета- и геробиотиков, направленно регулирующих кишечную микробиоту, в схемы персонализированного лечения пациентов, страдающих патологиями, характерными для симптомокомплекса МС [1, 7, 8]. Укорочение теломер — один из основных аспектов старения. Применение геробиотиков (*Lactobacillus fermentum* DR9; *L. reuteri* 8513D) предотвращало укорочение теломер у стареющих крыс, использованных в качестве биомодели «воспалительного старения» [8].

В настоящее время в мире проводятся интенсивные исследования по разработке методов коррекции кишечной и вагинальной микробиоты с помощью про-, пре- и метабиотиков. В России нами разрабатывается линейка инновационных пробиотических лекарственных средств (ЛС) для профилактики и комплексного лечения урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста (Вагинормин), профилактики и комплексного лечения лактационного мастита у кормящих грудью матерей (Лактомастин), профилактики некротизирующего энтероколита у новорождённых (АнтиНЭК). Исследования выполняются консорциумом научных организаций (ОАО «Институт инженерной иммунологии»; ФГБУН «Научный

центр биомедицинских технологий ФМБА России»; ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований» РАН). Консорциум возглавляет ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Завершены доклинические испытания разрабатываемого ЛС «Вагинормин». Установлено, что Вагинормин обладает выраженной антагонистической активностью к уропатогенам, а также к патогенам, индуцирующим бактериальный вагиноз и аэробный вагинит. Доклинические испытания проходят Лактомастин и АнтиНЭК. Показано, что Лактомастин оказывает бактерицидное действие на основной мастит-индуцирующий патоген — *Staphylococcus aureus*, АнтиНЭК ингибирует рост энтероколит-индуцирующих бактерий филума *Proteobacteria*. Применение инновационных пробиотических препаратов для восстановления вагинальной микробиоты у женщин репродуктивного возраста и препаратов для профилактики НЭК у новорождённых позволит снизить число преждевременных родов и показатели смертности детей в возрасте 0–5 лет.

Разработка методов персонализированной комплексной направленной регуляции микробиома позволит в ближайшие 10–20 лет существенно замедлить процессы старения организма и обеспечить человеку активное профессиональное долголетие.

Заключение

Высокая детская смертность в возрасте до 5 лет в основном связана с наличием у матери урогенитальных инфекционных заболеваний в период беременности. Урогенитальные инфекции — угроза нормальному протеканию беременности (преждевременные роды, внутриутробное инфицирование плода, самопроизвольный выкидыш). Снижение эффективности антибиотикотерапии диктует необходимость создания инновационных пробиотических препаратов для восстановления нормальной микробиоты репродуктивной системы женщины, поддержания её здоровья и снижения детской смертности.

Пандемия метаболического синдрома заставляет искать новые подходы в профилактике и лечении заболеваний (сахарный диабет второго типа, ожирение, инфаркт, инсульт и др.), характерных для этого симптомокомплекса. Кишечная микробиота служит потенциальной мишенью для влияния на процессы атерогенеза, ожирения, инсулинорезистентности. Доказано, что нарушенный состав кишечной микробиоты повышает риск развития сердечно-сосудистых и др. заболеваний, связанных с хронической активацией врождённого иммунитета, что приводит к преждевременной смертности. Многообещающие результаты научных исследований указывают на преимущества включения в схемы лечения пациентов с метаболическим синдромом препаратов, влияющих на кишечную микробиоту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ардатская М.Д. *Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения*. М.: Форте принт, 2014:64. [Ardatskaya M.D. *Maslyanaya kislota i inulin v klinicheskoy praktike: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya* [Butyric acid and inulin in clinical practice: theoretical aspects and possibilities of clinical use]. Moscow: Forte print Publ., 2014:64. (In Russian)].
2. Бойцов С., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространённость, осведомлённость, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., et al. Arterial'naja gipertonija sredi lic 25–64 let: rasprostranjonnost', osvedomljonnost', lechenie i kontrol'. Po materi-

- alam issledovaniya ESSE [Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2014;13(4):4–14. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-142.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. DOI: 10.1038/nature09944.
 - Cani P., Delzenne N. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Des.* 2009;15(13):1546–1558. DOI: 10.2174/138161209788168164.
 - Franceschi C., Garagnani P., Vitale G., Capri M., Salvoli S. Inflammaging and ‘Garb-aging’. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017;28(3):199–212. DOI: 10.1016/j.tem.2016.09.005.
 - Kim J., Jun J.M., Kim M.K., Kwon O., Cho B. Lactobacillus gasseri BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Med. Food.* 2018;21(5):454–461. DOI: 10.1089/jmf.2017.3937.
 - Lee S., Bose S., Seo J., et al. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Clin. Nutr.* 2014;33(6):973–981. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.12.006.
 - Lew S., Hor Y., Jaafar M., et al. Lactobacilli modulated AMPK activity and prevented telomere shortening in ageing rats. *Benef. Microbes.* 2019;10(8):883–892. DOI: 10.3920/BM2019.0058.
 - Ritter A., Kreis N., Louwen F., Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular linking both pandemics. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(16):5793. DOI: 10.3390/ijms21165793.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абрамов Вячеслав Михайлович, д.б.н., проф.,
ОАО «Институт инженерной иммунологии»;

e-mail: slavab2017@mail.ru

Косарев Игорь Васильевич, к.б.н., ОАО
«Институт инженерной иммунологии»;

e-mail: kosarev-52@mail.ru

Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н.,
проф., ФГБУ «Национальный медицинский ис-
следовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава
России;

e-mail: priput1@gmail.com

Хлебников Валентин Сергеевич, д.б.н., проф.,
ОАО «Институт инженерной иммунологии»;

e-mail: vkhlebl@mail.ru

Василенко Раиса Николаевна, к.б.н., ОАО
«Институт инженерной иммунологии»;

e-mail: slavab2017@mail.ru

Пчелинцев Сергей Юрьевич, д.м.н., проф.,
ОАО «Институт инженерной иммунологии»;

e-mail: serg.pch@yandex.ru

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н.,
проф., ФГБУН «Научный центр биомедицин-
ских технологий ФМБА России»;

e-mail: scbmt@yandex.ru

Мачулин Андрей Валериевич*, к.б.н., ФГБУН
«Федеральный исследовательский центр
«Пушинский научный центр биологических
исследований РАН»;

e-mail: and.machul@gmail.com

Vyacheslav M. Abramov, Dr. Sci. (Biol.), Prof.,
Institute of Immunological Engineering;

e-mail: slavab2017@mail.ru

Igor V. Kosarev, Cand. Sci. (Biol.), Institute
of Immunological Engineering;

e-mail: kosarev-52@mail.ru

Tatiana V. Priputnevich, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology named after
Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health
Care of Russia;

e-mail: priput1@gmail.com

Valentin S. Khlebnikov, Dr. Sci. (Biol.), Prof.,
Institute of Immunological Engineering;

e-mail: vkhlebl@mail.ru

Raisa N. Vasilenko, Cand. Sci. (Biol.), Institute
of Immunological Engineering;

e-mail: slavab2017@mail.ru

Sergey Yu. Pchelintsev, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Institute of Immunological Engineering;

e-mail: serg.pch@yandex.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.),
Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies
of the Federal Medical and Biological Agency
of Russia;

e-mail: scbmt@yandex.ru

Andrey V. Machulin*, Cand. Sci. (Biol.), Federal
Research Center “Pushchino Scientific Center
for Biological Research of the Russian Academy
of Sciences”;

e-mail: and.machul@gmail.com

Абашина Татьяна Николаевна, к.б.н., ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»;

e-mail: tnabashina@gmail.com

Самойленко Владимир Александрович, к.б.н., ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»;

e-mail: samva@rambler.ru

Гасанов Мелик Тофикович, к.м.н., доц., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: m.gasanov@scbmt.ru

Уверский Владимир Николаевич, д.ф.-м.н., проф., Университет Южной Флориды;

e-mail: vuversky@usf.edu

Карлышев Андрей Владимирович, к.б.н., проф., Кингстонский университет в Лондоне;

e-mail: a.karlyshev@kingston.ac.uk

Tatiana N. Abashina, Cand. Sci. (Biol.), Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”;

e-mail: tnabashina@gmail.com

Vladimir A. Samoilenko, Cand. Sci. (Biol.), Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”;

e-mail: samva@rambler.ru

Melik T. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: m.gasanov@scbmt.ru

Vladimir N. Uversky, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., University of South Florida;

e-mail: vuversky@usf.edu

Andrey V. Karlyshev, Cand. Sci. (Biol.), Prof., Kingston University London;

e-mail: a.karlyshev@kingston.ac.uk

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author