

© Евдокимова Н.В., Черненкокая Т.В., 2025

УДК 616-093/-098

Евдокимова Н.В., Черненкокая Т.В.**Микробный метаболом кишечника: современные данные и перспективы практического применения**

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, корп. 1

Исследования последнего десятилетия показали непосредственное участие кишечного микробиома и его метаболитов в регуляции жизненно важных процессов в организме человека. Обнаружено непосредственное воздействие микробного метаболома на центральный (конструктивный и энергетический) метаболизм человека, углеводный и липидный обмен. Наиболее изученными составляющими микробного метаболома являются короткоцепочечные жирные кислоты и продукты метаболизма ароматических аминокислот, синтез которых осуществляется как строгими анаэробами, так и факультативно-анаэробными обитателями кишечника человека. Показано, что кишечный микробный метаболом непосредственно вовлечен в синтез вторичных жирных кислот. Он также является участником нейроэндокринных взаимодействий. Полученные данные делают необходимым пересмотреть подходы к профилактике, а также схемы диагностики ряда патологий, в основе которых лежат метаболические нарушения. Ведется поиск микробных метаболитов, которые можно было бы использовать в качестве биомаркеров, позволяющих уточнять диагноз или стадии заболевания. Для этого предполагается разработка индивидуальных профилей клинически значимых микробных метаболитов человека. Результаты исследования метаболома открывают реальные перспективы для создания новых пероральных форм лекарственных препаратов, позволяющих минимизировать возможное вмешательство кишечной микрофлоры. Представляется весьма реальным создание синбиотиков, с учетом индивидуальных особенностей организма человека.

Ключевые слова: микробный метаболом кишечника; короткоцепочечные жирные кислоты; ароматические аминокислоты; биомаркеры метаболических нарушений; метаболическое дактилоскопирование; синбиотики.

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Черненкокая Т.В. Микробный метаболом кишечника: современные данные и перспективы практического применения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(1): 102–110.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.102-110

Участие авторов: концепция, участие в организации процесса, написание текста статьи – Евдокимова Н.В.; коррективировка и редактирование – Черненкокая Т.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Евдокимова Наталья Витальевна, e-mail: env1111@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.10.2024

Принята к печати 30.01.2025

Опубликована 27.03.2025

Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V.**Microbial metabolome of the intestine: Current data and prospects for practical application**

Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Medicine, 3, Bldg. 1 Bolshaya Sukharevskaya, Moscow, 129090, Russian Federation

Studies of the last decade have shown the direct involvement of the intestinal microbiome and its metabolites in the regulation of vital processes in the human body. The microbial metabolome directly influences the central human metabolism (catabolism and anabolism), carbohydrate and lipid metabolism. The best studied components of the intestinal microbial metabolome are short-chain fatty acids and metabolic products of aromatic amino acids produced both by strict anaerobes and facultative anaerobic intestinal microorganisms. It was shown that the intestinal microbial metabolome is directly involved in the synthesis of secondary fatty acids. Also, it takes part in neuroendocrine interactions. The available data warrant reviewing the approaches to diagnostics and prevention of a number of pathologies resulting from metabolic disorders. The search for microbial metabolites that could be used as biomarkers to clarify the diagnosis or stages of the disease is under way. For this purpose, it is proposed to develop individual profiles of clinically significant human microbial metabolites. The metabolome studies are promising for the creation of new oral drugs that would minimize the possible interference of the intestinal microflora. For the same purposes, it seems realistic to create synbiotics taking into account individual characteristics of the human body.

Keywords: intestinal microbial metabolome; short-chain fatty acids; aromatic amino acids; biomarkers of metabolic disorders; metabolic fingerprinting; synbiotics

For citation: Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V. Microbial metabolome of the intestine: Current data and prospects for practical application. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(1): 102–110.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.102-110

Author's contribution: participation in the organization of the process, writing the text – Evdokimova N.V.; correction, editing the text of the article approval – Chernenkaya T.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Natalya V. Evdokimova*, senior researcher at the laboratory of clinical microbiology, PhD, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russian Federation, e-mail: env1111@yandex.ru

Information about the authors:

Evdokimova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7473-8727>

Chernenkaya T.V., <https://orcid.org/0000-0002-6167-7117>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 16.10.2024

Accepted 30.01.2025

Published 27.03.2025

Введение

Исследования последнего десятилетия показали, что микробиом кишечника является важнейшим игроком в регулировании функционального состояния человека. Он участвует не только в процессах переваривания пищи и синтезе разнообразных метаболитов из пищевых субстратов. Путем трансформации эндогенных соединений организма человека микробные метаболиты участвуют в регуляции работы многих органов и систем. Показано, что определенные классы микробных метаболитов, в частности, желчные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, триметиламиноксид, производные триптофана и индола, вовлечены в патогенез метаболических нарушений. Предполагается, что определенные группы микробных метаболитов, циркулирующих в системном кровотоке, можно рассматривать как потенциальные биомаркеры для ранней диагностики и прогноза развития метаболического синдрома, жирового гепатоза печени, диабета 2 типа, нефропатии, сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных заболеваний. Знания о том, как работают микробные метаболиты и их производные, также можно использовать при разработке новых лекарственных препаратов.

В настоящем обзоре мы рассмотрим свидетельства прямой вовлеченности микробиома и его метаболитов в регуляцию метаболизма человека, а также приведем примеры наиболее изученных классов микробных метаболитов, которые, по современным представлениям, активно взаимодействуют с организмом человека и напрямую участвуют в поддержании здоровья или в развитии патологических состояний. Мы также попыта-

емся представить перспективные точки приложения этих знаний к решению задач медицинской практики.

Кратко о терминологии и методологии

Впервые термин «метабономика» был использован в 2009 г. Метаболомикой назвали область исследований, которая «направлена на оценку и прогнозирование риска развития заболеваний человека путем изучения метаболических особенностей организма, на которые влияют генетика, эпигенетика, воздействуют окружающая среда, диета и поведение» [1]. В настоящее время среди геномных технологий, используемых в исследованиях эндогенных соединений человека, выделяют подразделы, изучающие крупные биополимерные соединения (протеомику, липидомику) и метаболомику, которая исследует небольшие молекулы, массой не более 1500 Да. По сути, метаболомика является аналогом клинической биохимии с той лишь разницей, что спектр исследуемых веществ у нее значительно шире и используются экспресс-методы, которые более производительны и дешевле классических методов. Метаболомика тесно связана с геномикой, протеомикой и транскриптомикой (изучает работу и регуляцию работы генов синтеза РНК). Благодаря проекту «Геном человека» («The Human Genome Project») в настоящее время в свободном доступе имеется обширная база данных по геному, протеому и транскриптому человека [2].

Начатые в 2004 г. работы по систематизации всего того, что уже было известно об эндогенных метаболитах (сведения, накопленные за предшествующие 70 лет), продолжились 15-летним марафоном (с 2007 по 2022 гг). Результатом всего этого явилось создание единой базы данных метаболитов, обнаружен-

ных в организме человека — «Метаболом человека. версия 5.0» (“Human Metabolome Database 5.0, HMDB”, <https://hmdb.ca>) [3]. В этой базе представлена подробная информация о 217 920 веществах разных классов.

В метаболомике доминируют два взаимодополняющих метода исследования: спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия) и масс-спектрометрия (МС) [4, 5]. Как вспомогательные используют разнообразные варианты хроматографических методов (газо-жидкостная, газовая, жидкостная хроматографии).

Для исследований в метаболомике наиболее активно применяют несколько МС-технологий, которые обладают рядом преимуществ: недорогие, экспрессные, обеспечивают высокую чувствительность и специфичность анализов [5]. Изучение липидов на основе МС (липидомика) стало особенно плодотворной областью медицинских исследований. Однако некоторые методы МС требуют тщательной подготовки образцов, проведения многоуровневого контроля. Узким местом остается этап выделения метаболитов из образцов. Структурное разнообразие метаболома более богатое, чем у генома, транскриптома или протеома. При этом невозможно разработать универсальный протокол для исследований любого вещества, и поэтому протоколы, в соответствии с которыми эффективно извлекают очень гидрофильные вещества, такие как молочная кислота, не подходят для липидов [5].

Анализ и интерпретация данных в рамках «омических» наук остаются самым сложным этапом. В метаболомике ситуация усложняется еще тем обстоятельством, что в зависимости от решаемой задачи применяют два разных подхода — целевой и нецелевой, позволяющие получать разноплановую информацию.

Целевой подход состоит в поиске заданной группы соединений. Такого рода исследования являются высокочувствительными, специфичными и воспроизводимыми, особенно когда для маркировки веществ используют тяжелые изотопы, а инструментальные методы имеют узкую направленность. С другой стороны, нецелевые подходы призваны дать общую картину метаболизма. Методы нецелевого подхода, как правило, не количественные. Однако они позволяют выявить новые, заранее неизвестные вещества, и сравнить их содержание в разных образцах [5]. Таким образом, этот подход наиболее эффективно используется в диагностических целях, когда производится оценка физиологического состояния человека по изменению спектра метаболитов. Одним из примеров является нецелевая метаболомика мочи, в которой присутствуют не только классические метаболиты из известных биохими-

ческих цепочек, но и трансформированные пищевые добавки, лекарственные препараты, микробные метаболиты и вещества с неизвестной идентичностью [5].

В настоящее время оценка вклада микробных метаболитов в общий метаболом человека далека от завершения. Микробное происхождение тех или иных метаболитов или потенциальную активность конкретных биосинтетических путей не всегда удается установить, исходя лишь из наличия тех или иных генетических детерминант. Этому препятствуют сложные механизмы регуляции активности генов и последующие эпигенетические трансформации.

Влияние микробных метаболитов на центральный метаболизм человека

Изучение системных метаболических нарушений, таких как метаболический синдром, жировой гепатоз печени, диабет 2 типа, нефропатия и сердечно-сосудистые заболевания, показало важную (если ни сказать центральную) роль кишечной микробиоты в поддержании общего метаболического равновесия в организме человека [6, 7]. Однако невероятное структурное разнообразие микробиомов создает чрезвычайно пеструю картину и затрудняет анализ полученных результатов. Выявление и исследование профиля микробных метаболитов как внутри кишечника, так и вне его позволяет установить некие базовые, универсальные механизмы поддержания метаболического гомеостаза [8].

Исследователи метаболомов полагают, что открывшаяся возможность исследования флуктуаций определенных «сигнальных» метаболитов может оказаться весьма продуктивной в диагностических целях. Уже сейчас имеется немало свидетельств непосредственного влияния микробных метаболитов на физиологическое состояние человека. Так, одним из побочных нежелательных последствий приема антибиотиков являются сдвиги в эффективности получения энергии, добываемой из пищевых субстратов [8, 9]. Об этом свидетельствует значительное увеличение массы тела у принимавших антибактериальные препараты пациентов, даже на фоне низкокалорийных диет [9]. Эти нарушения удавалось временно смягчить путем фекальной трансплантации. Для этого использовали материал, взятый у здоровых доноров с нормальной массой тела [9]. Еще один пример: при изучении метаболических нарушений у курильщиков обнаружено переключение с потребления холина на метаболизм глицина и накопление производных глицина микробного происхождения (диметилглицин, N-ацетилглицин), которые изменяют эффективность использования энергии, получаемой из пищи [10]. Именно с накоплением этих

метаболитов связывают набор веса при отказе от курения. Эксперименты по фекальной трансплантации показали, что эта ситуация является обратимой, и введение кишечного микробиома некурящих людей позволяет нивелировать эти нежелательные последствия.

В ходе ряда исследований было обнаружено, что регулирование пищевого поведения также осуществляется с участием микробных метаболитов [10]. Например, короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), являющиеся продуктами анаэробного микробного брожения, запускают синтез ряда пептидных гормонов (глюкагонподобные пептиды GLP-1 и YY), участвующих в регулировании чувства голода и насыщения [10]. Также было показано, что некоторые штаммы кишечной палочки способны синтезировать гормоноподобные пептиды, регулирующие формирование чувства насыщения у подопытных животных [11].

Взаимосвязь между потреблением энергии организмом человека и микробиомом является важной составляющей метаболического гомеостаза. Энергетический баланс, очевидно, складывается не только из потребления, но и из сбалансированного расходования энергии. Интересные работы по изучению термогенеза у детей первых лет жизни показывают, что микробиота кишечника влияет на выработку тепла бурой жировой тканью [12].

Изучение влияния микробиома кишечника на энергетический метаболизм человека пока находится на стадии констатации того или иного феномена, и картина того, как регулируются процессы энергетического обмена, пока остается не до конца ясной.

Производные ароматических аминокислот

Среди ключевых метаболитов, которые вовлечены во взаимодействие микробиома кишечника с организмом человека, особое место занимает незаменимая ароматическая аминокислота триптофан. В кишечнике человека реализуются три основных пути метаболизма триптофана, которые находятся под прямым или косвенным контролем микроорганизмов: синтез серотонина, синтез кинуренина и синтез производных индола [13]. Среди метаболитов триптофана микробное происхождение с достаточной долей уверенности установлено для кинуренина и триптамина: показана способность их синтеза чистыми культурами строгих анаэробов, таких как клостридии и руминококки. [14]. Триптамин стимулирует высвобождение серотонина в клетках толстой кишки, что усиливает моторику кишечника. Кинуренин участвует во многих процессах, в том числе в работе иммунной системы, в защите сет-

чатки глаза от ультрафиолетового воздействия. Производные триптофана микробного происхождения вовлечены в регуляцию работы базовых систем организма, начиная от роста и развития, до адаптации иммунной, пищеварительной и нервной системы человека к стрессовому воздействию факторов внешней среды [15].

Изучение влияния продуктов метаболизма фенилаланина, тирозина и триптофана, которые были синтезированы чистой культурой строгой анаэробной палочки *Clostridium sporogenes*, показало, что большая часть этих метаболитов (9 из 12 обнаруженных) способны изменять проницаемость кишечника и вызывать иммунный ответ у гнотобиотических мышей [16].

Значимая роль ароматических аминокислот в регулировании чувства голода и насыщения была показана на модельных организмах. Интересно, что после введения в кишечник культур *Acetobacter pomorum* и *Lactobacilli spp.* чувство голода, вызванное белковым голоданием, притуплялось [17].

Таким образом, продукты микробного метаболизма ароматических аминокислот участвуют в поддержании метаболического равновесия в организме человека, в частности, в регуляции работы иммунной и нервной системы.

Метаболическая активность микробиома и липидный обмен человека

Липиды представляют собой важнейший класс макромолекул, и их метаболизм также в значительной мере находится под контролем кишечной микрофлоры [1, 18]. Введение антибиотиков, подавляющих микробную активность, сокращает абсорбцию жиров в кишечнике крыс [18]. Исследования, проведенные с клеточной культурой, показали, что бактерии *Lactobacillus paracasei* и *Escherichia coli* способны регулировать липидный метаболизм энтероцитов [19]. Как считают исследователи, выявление узловых точек регуляции липидного метаболизма энтероцитов позволит в будущем использовать культуры бактерий или их метаболиты для лечения ожирения, профилактики атеросклероза и других заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена.

Как следует из результатов изучения профилей генов и их экспрессии в кишечнике человека и животных, некоторые микроорганизмы (представители рода *Clostridium* (IV геногруппы)) синтезируют дегидрогеназы, восстанавливающие холестерин до копростанола [20]. Копростанол – чрезвычайно устойчивое вещество, которое в дальнейшем не участвует в процессах биodeградации. Показано, что присутствие копростанолобразующих микроорганизмов в кишечном ми-

кrobiоме коррелирует с низким уровнем холестерина в крови и в фекалиях [21]. Иными словами, микробиота кишечника способна регулировать уровень холестерина в крови, и этот факт предполагают использовать при разработке новых стратегий лечения сердечно-сосудистых заболеваний. На основе этих находок уже сейчас производятся ферментативные препараты микробного происхождения, нацеленные на снижение уровня холестерина (Cholesterol dehydrogenases from *Nocardia sp.*, Sigma-Aldrich, США).

Еще один механизм микробной регуляции липидного обмена базируется на взаимодействии микробиома с желчью, а точнее с желчными кислотами. Желчные кислоты и их соли являются конечными продуктами катаболизма холестерина, а также важнейшими компонентами многих сигнальных путей, регулирующих не только липидный, но энергетический обмен человека [22]. С начала 1960-х г. было известно, что микробы трансформируют желчные кислоты человека несколькими путями, среди которых наиболее важными являются реакции конъюгации-деконъюгации с аминокислотами (глицином или таурином). Таким путем увеличивается пул вторичных жирных кислот, что не может не сказаться на метаболической активности и микробиома кишечника, и организма человека [23]. При патологических состояниях любое нарушение равновесия в циркуляции жирных кислот приводит к серьезным, порой необратимым, последствиям. Так показано, что дисбаланс в сторону накопления вторичных жирных кислот, многие из которых токсичны для клеток эпителия кишечника и гепатоцитов, приводит к развитию цирроза печени, воспалительным заболеваниям кишечника и онкозаболеваниям [23].

Результаты недавних исследований показали, что на процессы абсорбции липидов клетками кишечника влияет взаимодействие кишечного микробиома, его метаболитов с иммунной системой. Например, клетки лимфоидной ткани, находящиеся под контролем микробных метаболитов, участвуют в синтезе IL-22. Он, в свою очередь, контролирует экспрессию генов, кодирующих синтез компонентов транспортной системы мембран энтероцитов в тонком кишечнике [24].

Микробные метаболиты и метаболизм углеводов

У пациентов с диабетом 2 типа в кишечном микробиоме обнаружен повышенный уровень имидазол-5-пропионовой кислоты (ИПК). Она наиболее активно синтезируется в кишечных микробиомах *Bacteroides 2* энтеротипа, отличающихся высоким содержанием грамтрицательных анаэробных палочек и низким содержанием грамположительной анаэроб-

ной микрофлоры. ИПК ингибирует пути передачи сигнала инсулину, тем самым способствует развитию инсулинорезистентности и диабета 2 типа. Ингибирование синтеза ИПК могло бы стать целью терапевтического воздействия, позволившего бы ослабить нежелательные последствия микробной активности [25].

Исследована регуляторная активность производных индола, в синтезе которых участвует кишечная микробиота. Они попадают в системный кровоток и подавляют работу микроРНК (mir-181), что приводит со временем к развитию инсулинорезистентности [26].

В другом исследовании было показано, что ацетат микробного происхождения активизирует парасимпатическую нервную систему, стимулируя таким образом синтез инсулина клетками поджелудочной железы [27]. Пропионовая кислота, напротив, стимулирует симпатическую нервную систему, выделение глюкагона, развитие инсулинорезистентности и других метаболических нарушений [28].

Примеры воздействия кишечной микробиоты на нейроэндокринную регуляцию далеко не единственные. Очевидно, что длительное эволюционирование микробиоты и организма человека привело к возникновению сложных нейроэндокринных механизмов поддержания гомеостаза уровня глюкозы в крови, в которых участвуют и микробные метаболиты. Их вовлеченность в нейроэндокринную регуляцию позволяет предполагать возможность внешнего воздействия с терапевтической целью.

Триметиламиноксид как биомаркер микробного происхождения

Важным направлением изучения метаболической активности кишечного микробиома является поиск микробных метаболитов, которые можно было бы использовать в качестве биомаркеров физиологического состояния человека, а также для оценки риска развития той или иной патологии или стадий прогрессирующего заболевания. Одним из претендентов на роль такого биомаркера является триметиламиноксид (ТМАО) [29]. ТМАО – органическое вещество из группы оксиды аминов (общая формула R_3N-O , где R-углеводородный радикал). Вещество обладает высокой гидрофильностью и участвует в структурной стабилизации белков и нуклеиновых кислот. ТМАО является продуктом окисления триметиламина (ТМА), который в свою очередь является производным холина. В организм человека холин или фосфатидилхолин поступают с пищей (в основном животного происхождения) и подвергаются микробной трансформации в толстой кишке. Среди прочих продуктов микробной транс-

формации образуется и ТМА. Среди бактерий, принимающих непосредственное участие в синтезе ТМА, обнаружены представители таких родов, как *Clostridia*, *Proteus*, *Shigella* и *Aerobacter* [29]. Недавно выяснилось, что круг ТМА-продуцирующих бактерий значительно шире, и было бы более правомерно говорить о дисбиотических нарушениях, которые могут приводить к росту уровня ТМА за счет его сверхпродукции кишечной микробиотой [30].

ТМА окисляется в клетках печени флавиносодержащими монооксигеназами 3 типа до ТМАО. В дальнейшем экскреция ТМАО может происходить с помощью почек (до 95 %), через потоотделение, с фекалиями. Часть ТМАО трансформируется микробами-метаногенами в толстой кишке [31]. Повышение уровня ТМАО в крови мышей после избыточного поступления фосфатидилхолина, холина, карнитина и бетаина с пищей приводило к активации макрофагов и синтезу провоспалительных медиаторов, повышению уровня холестерина и усилению образования атеросклеротических бляшек в стенках сосудов. Прием антибиотиков, подавляющих активность кишечной микрофлоры, приводил к снижению уровня ТМАО в плазме крови и торможению негативных процессов [32].

Изучается возможность регулирования содержания ТМА с помощью диеты. Благотворное влияние диеты, богатой растительными волокнами, уже давно является общепризнанным. Показано, что умеренное потребление мясных продуктов и обильное поглощение растительной пищи приводит к снижению уровня ТМАО в плазме испытуемых пациентов [33]. Однако сведения о влиянии диеты нередко носят неоднозначный характер. В частности, было показано, что средиземноморская диета не столько снижает уровень ТМАО, сколько «нейтрализующе» действует на провоспалительный эффект этого медиатора [33].

Относительно прогностических возможностей ТМАО существует обширная литература. Многоцентровое исследование, проведенное с 13425 пациентами с острой сердечной недостаточностью, показало высокую прогностическую ценность показателя уровня ТМАО для оценки тяжести состояния и возможно результата лечения [34].

Однако в настоящее время все еще присутствует настороженное отношение к данному показателю, поскольку ТМАО зависит от многих факторов, например, от генетического базиса, гормонального фона, диеты и т.д.

Также трудности с поиском идеальных «универсальных» биомаркеров связаны с принципиальной методологической ошибкой. Из-за сложности и раз-

нонаправленности систем регуляции метаболических процессов, единичные биомаркеры не способны обладать универсальной прогностической ценностью. Многие исследователи полагают, что необходимо продолжать поиски дополнительных биомаркеров, которые бы повысили прогностическую ценность уровня ТМАО для оценки риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (особенно атеросклероза), онкозаболеваний, болезни Альцгеймера и т.д. [35]. Многофакторный анализ показывает, что чем больше биомаркеров удастся вовлечь в анализ, тем точнее результаты прогнозирования [35].

Метаболическое «дактилоскопирование»

Как было сказано выше, для целей диагностики и прогнозирования течения заболеваний единичных биомаркеров недостаточно. Очевидно, что множественное нецелевое профилирование (не поиск заданных метаболитов, а исследование множества метаболитов и поиск значимых различий среди целого спектра метаболитов), а также грамотный статистический анализ могут дать более правдивую картину состояния организма. В перспективе возможно создание своеобразного «метаболического паспорта» для оценки рисков развития того или иного заболевания [36].

В настоящее время метаболическое профилирование в силу его продолжительности невозможно использовать в urgentных ситуациях. В исследовательских целях, однако, уже сейчас его применяют в тех случаях, когда длительность исследования не является критическим фактором, например, при диагностике хронических патологий, редких заболеваний, ряда онкозаболеваний [36].

Микробные метаболиты и лекарственные препараты

Широко цитируемое исследование, посвященное воздействию 1000 лечебных препаратов разных классов, показало, что любой из этих препаратов обладает ингибирующим (антибиотикоподобным) действием хотя бы на одну из 40 тестируемых культур [37]. И если цитостатики ожидаемо вели себя агрессивно по отношению к микробным клеткам, то значительный эффект, обнаруженный при тестировании психотропных препаратов, был весьма неожиданным.

Воздействие лекарственных препаратов на микробиом может быть прямым и косвенным. Прямой эффект состоит в частичной или полной трансформации лечебных препаратов микробными ферментами в более или менее активные метаболиты, что приводит к искажению предполагаемых результатов [37, 38].

Непрямое взаимодействие лекарств и кишечного микробиома состоит в конкуренции вводимых препаратов с микробными метаболитами за ферменты, синтезируемые клетками человека, необходимые для трансформации фармпрепарата в целевые метаболиты, которые и оказывают лечебный эффект. Микробные метаболиты могут «модифицировать» работу иммунной системы, что также искажает ожидаемый результат лечения [37, 38].

Проводимые в настоящее время исследования позволяют работать только с упрощенными версиями микробных сообществ (число видов ограничено и не сохраняется структурное соответствие). Кроме того, выявляются только устойчивые метаболиты, которые достаточно долго циркулируют в системном кровотоке. Но даже несмотря на все оговорки, уже имеющиеся в распоряжении исследователей данные свидетельствуют о чрезвычайно активном взаимодействии кишечного микробиома с любыми ксенобиотиками, попадающими в кишечник [39, 40].

Эти исследования дают основания полагать, что при разработке новых пероральных форм лекарственных препаратов в будущем очень важно оценивать эффективность лекарств с точки зрения их взаимодействия с микробиомом человека. Эти исследования могли бы объяснить причину непредсказуемых реакций организма человека на широко назначаемые препараты. Возможно, добавление в лечебную схему специально подобранных пробиотиков могло бы помочь в решении задачи оптимизации клинической эффективности ряда фармацевтических препаратов.

Заключение

В настоящее время представление о безусловном влиянии кишечного микробиома и его метаболитов на все системы и органы человека имеет под собой реальную доказательную базу. Накоплены свидетельства тесного взаимодействия микробных метаболитов, образующихся в кишечнике, а затем попадающих в системный кровоток человека, с углеводным, липидным метаболизмом, а также с центральным конструктивным и энергетическим метаболизмом человека.

Наиболее изученными участниками этих взаимодействий в настоящее время являются короткоцепочечные жирные кислоты и продукты метаболизма ароматических аминокислот, синтез которых осуществляется как строгими анаэробами, так и факультативно-анаэробными обитателями кишечника человека. Обнаружено, что производные короткоцепочечных жирных кислот являются действенными участниками нейроэндокринных взаимодействий. Ки-

шечный метаболом также вовлечен в активный синтез и модификацию пула вторичных желчных кислот.

Результаты исследований взаимодействия организма человека с собственной микрофлорой заставляют по-новому взглянуть на патогенетические механизмы многих заболеваний, изменить подходы к профилактике, пересмотреть стандартные схемы диагностики патологий, в основе которых лежат метаболические нарушения. В настоящее время ведется поиск микробных метаболитов для применения их в качестве биомаркеров или сигнальных метаболитов, по которым можно было бы уточнять диагноз или стадии заболевания. Эти метаболиты должны циркулировать в системном кровотоке достаточно долго и быть ассоциированы с конкретными патофизиологическими состояниями.

Весьма актуальной была и остается проблема профилактики и лечения метаболических нарушений, которые в последние десятилетия во всех развитых странах приобрели характер эпидемии. Возможность разработки препаратов на основе микробных метаболитов для коррекции метаболических нарушений многими исследователями представляется вполне реальной. Уже сейчас производятся ферментные препараты микробного происхождения, которые применяют для снижения уровня холестерина. Кажется интригующей возможность регулировать пищевое поведение человека и его энергетический метаболизм путем коррекции микробиома кишечника с помощью микробных метаболитов, обладающих нейроэндокринной активностью.

Накоплен обширный материал, дающий возможность на основе микробиомных и метаболомных исследований обозначить принципиальные методологические подходы и приступить к разработке новых препаратов для профилактики и лечения широкого спектра патологических состояний организма человека. Поиск новых лечебных подходов должен исходить не только из универсальности базовых механизмов, но и учитывать особенности конкретного организма. Этот тезис сторонников персонифицированной медицины нашел убедительную поддержку в результатах исследования метаболома кишечника человека.

Анализ литературных данных показывает чрезвычайно высокую вариабельность и динамичность функциональных характеристик микробиомов. Эти результаты открывают реальные перспективы для разработки лекарственных препаратов, при создании которых учитывались бы возможности эндогенной микробной трансформации и конкуренции с микробными метаболитами за ферментативные системы организма человека. Немалый потенциал несут в себе и уже давно ставшие привычными пробиотические препараты на

основе живых культур «полезных» микроорганизмов. В настоящее время встал вопрос о разработке новых сложных синбиотиков (сочетание культур микроорганизмов и их ростовых субстратов), способных скорректировать метаболическую активность микробиома кишечника у каждого конкретного человека.

Работы в области метаболомики все еще носят исследовательский и поисковый характер. Однако происходит постоянное накопление экспериментальных данных (прямых или косвенных), в том числе и в экспериментах на модельных животных, которые постепенно приоткрывают завесу над тем, что раньше казалось неизведанной бездной.

Литература/References

- Ceglarek U., Leichtle A., Brügel M., Kortz L., Brauer R., Bresler K., et al. Challenges and developments in tandem mass spectrometry based clinical metabolomics. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 25; 301(1-2): 266-71. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.10.013>
- Gibbs R.A. The human genome project changed everything. *Nat Rev Genet.* 2020; 21(10): 575-6. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0275-3>
- Wishart D.S., Guo A., Oler E., Wang F., Anjum A., Peters H., et al. HMDB 5.0: The Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Res.* 2022; 7; 50(1): 622-31. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1062>
- Le Gouellec A., Plazy C., Toussaint B. What clinical metabolomics will bring to the medicine of tomorrow. *Front. Anal. Sci.* 2023; 3: 1142606. <https://doi.org/10.3389/frans.2023.1142606>
- Alseekh S., Aharoni A., Brotman Y., Contrepolis K., D'Auria J., Ewald J., et al. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices. *Nat Methods.* 2021; 18(7): 747-56. <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01197-1>
- Cox T.O., Lundgren P., Nath K., Thaiss C.A. Metabolic control by the microbiome. *Genome Med.* 2022; 14(1): 80. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01092-0>
- Yan S., Wang H., Feng B., Ye L., Chen A. Causal relationship between gut microbiota and diabetic nephropathy: a two-sample mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2024; 15: 1332757. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1332757>
- Jiang Y., Pang S., Liu X., Wang L., Liu Y. The gut microbiome affects atherosclerosis by regulating reverse cholesterol transport. *J Cardiovasc Transl Res.* 2024; 17: 624-37. <https://doi.org/10.1007/s12265-024-10480-3>
- Khan M.T., Nieuwdorp M., Backhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab.* 2014; 20(5): 753-60. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.006>
- Fluhr L., Mor U., Kolodziejczyk A.A., Dori-Bachash M., Leshem A., Itav S., et al. Gut microbiota modulates weight gain in mice after discontinued smoke exposure. *Nature.* 2021; 600(7890): 713-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04194-8>
- Breton J., Tennoune N., Lucas N., Francois M., Legrand R., Jacquemot J., et al. Gut commensal *E. coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. *Cell Metab.* 2016; 23(2): 324-34. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.017>
- Becher T., Palanisamy S., Kramer D.J., Eljalby M., Marx S.J., Wibmer A.G., et al. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med.* 2021; 27(1): 58-65. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1126-7>
- Agrawal L., Korkutata M., Vimal S.K., Yadav M.K., Bhattacharyya S., Shiga T. Therapeutic potential of serotonin 4 receptor for chronic depression and its associated comorbidity in the gut. *Neuropharmacology.* 2020; 166: 107969. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107969>
- Bhattarai Y., Williams B.B., Battaglioli E.J., Whitaker W.R., Till L., Grover M., et al. Gut microbiota-produced tryptamine activates an epithelial G-Protein-Coupled receptor to increase colonic secretion. *Cell Host Microbe.* 2018; 23(6): 775-85. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.004>
- Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe.* 2018; 23(6): 716-24. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>
- Dodd D., Spitzer M.H., Van Treuren W., Merrill B.D., Hryckowian A.J., Higginbottom S.K., et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature.* 2017; 551(7682): 648-52. <https://doi.org/10.1038/nature24661>
- Leitão-Gonçalves R., Carvalho-Santos Z., Francisco A.P., Fioreze G.T., Anjos M., Baltazar C., et al. Commensal bacteria and essential amino acids control food choice behavior and reproduction. *PLoS Biol.* 2017; 15(4): e2000862. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000862>
- Martinez-Guryn K., Hubert N., Frazier K., Urlass S., Musch M.W., Ojeda P., et al. Small intestine microbiota regulate host digestive and absorptive adaptive responses to dietary lipids. *Cell Host Microbe.* 2018; 23(4): 458-69. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.03.011>
- Araújo J.R., Tazi A., Buren-Defranoux O., Vichier-Guerre S., Nigro G., Licandro H., et al. Fermentation products of commensal bacteria alter enterocyte lipid metabolism. *Cell Host Microbe.* 2020; 27(3): 358-75. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.01.028>
- Kenny D.J., Plichta D.R., Shungin D., Koppel N., Hall A.B., Fu B., et al. Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level. *Cell Host Microbe.* 2020; 28(2): 245-57. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.013>
- Du Toit, A. Reducing cholesterol levels. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18(9): 476. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0410-3>
- Long S.L., Gahan C.G.M., Joyce S.A. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2017; 56: 54-65. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.06.002>
- Guzior D.V., Quinn R.A. Review: microbial transformations of human bile acids. *Microbiome.* 2021; 9(1): 140. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01101-1>
- Chun E., Lavoie S., Fonseca-Pereira D., Bae S., Michaud M., Hoveyda H.R., et al. Metabolite-sensing receptor Ffar2 regulates colonic group 3 innate lymphoid cells and gut immunity. *Immunity.* 2019; 51(5): 871-84. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.014>
- Molinaro A., Bel Lassen P., Henricsson M., Wu H., Adriouch S., Belda E., et al. Imidazole propionate is increased in diabetes and associated with dietary patterns and altered microbial ecology. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 5881. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19589-w>
- Virtue A.T., McCright S.J., Wright J.M., Jimenez M.T., Mowle W.K., et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs. *Sci Transl*

- Med.* 2019; 11(496): eaav1892. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav1892>
27. Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L., et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature.* 2016; 534(7606): 213-7. <https://doi.org/10.1038/nature18309>
 28. Tirosh A., Calay E.S., Tuncman G., Claiborn K.C., Inouye K.E., Eguchi K., et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2019; 11(489): eaav0120. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav0120>
 29. Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(8): 1344-53. <https://doi.org/10.1111/bph.13959>
 30. Zhang Y., Wang Y., Ke B., Du J. TMAO: How gut microbiota contributes to heart failure. *Transl Res.* 2021; 228: 109-25. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.007>
 31. Gessner A., di Giuseppe R., Koch K., Fromm M.F., Lieb W., Maas R. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) determined by LC-MS/MS: distribution and correlates in the population-based PopGen cohort. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(5): 733-40. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1146>
 32. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472(7341): 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
 33. Griffin L.E., Djuric Z., Angiletta C.J., Mitchell C.M., Baugh M.E., Davy K.P., et al. A Mediterranean diet does not alter plasma trimethylamine N-oxide concentrations in healthy adults at risk for colon cancer. *Food Funct.* 2019; 10(4): 2138-47. <https://doi.org/10.1039/c9fo00333a>
 34. Li X., Fan Z., Cui J., Li D., Lu J., Cui X., et al. Trimethylamine N-Oxide in heart Failure: a meta-analysis of prognostic value. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 817396. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.817396>
 35. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021; 42(25): 2439-54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
 36. Le Gouellec A., Plazy C., Toussaint B. What clinical metabolomics will bring to the medicine of tomorrow. *Front. Anal. Sci.* 2023; 3: 1142606. <https://doi.org/10.3389/frans.2023.1142606>
 37. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., Zeller G., Telzerow A., Anderson E.E., et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature.* 2018; 555(7698): 623-8. <https://doi.org/10.1038/nature25979>
 38. Javdan B., Lopez J.G., Chankhamjon P., Lee Y.J., Hull R., Wu Q., et al. Personalized mapping of drug metabolism by the human gut microbiome. *Cell.* 2020; 181(7): 1661-79. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.001>
 39. Guan H., Pu Y., Liu C., Lou T., Tan S., Kong M., et al. Comparison of fecal collection methods on variation in gut metagenomics and untargeted metabolomics. *mSphere.* 2021; 6(5): 636-21. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00636-21>
 40. Rachmühl C., Lacroix C., Giorgetti A., Stoffel N.U., Zimmermann M.B., Brittenham G.M., et al. Validation of a batch cultivation protocol for fecal microbiota of Kenyan infants. *BMC Microbiol.* 2023; 23(1): 174. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02915-9>

Сведения об авторах:

Евдокимова Наталья Витальевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., лаб. клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ;

Черенькая Татьяна Витальевна, канд. мед. наук, зав. лаб. клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ.