

УДК 616.36-002.14:616.15-089.5

**КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: РОЛЬ В ГЕМОПОЭЗЕ
И РАЗВИТИИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

К.А. Айтбаев, А.Р. Раимжанов, И.А. Цопова

Представлены данные научных исследований, свидетельствующие о связи кишечной микробиоты с гемопоэзом и развитием гематологических заболеваний. Приведены такие методы модификации кишечной микробиоты, как перенос фекальной микробиоты, диетотерапия и терапия антибиотиками. Сделано заключение, что исследование взаимосвязи “болезнь – микробиота” будет генерировать в перспективе новые подходы для диагностики, терапии и прогнозирования гематологических заболеваний.

Ключевые слова: кишечная микробиота; гемопоэз; гематологические заболевания; перенос кишечной микробиоты; диета; антибиотики.

**GUT MICROBIOTA: ROLE IN HEMATOPOIESIS
AND THE DEVELOPMENT OF THE HEMATOLOGIC DISEASES
(REVIEW)**

K.A. Aitbaev, A.R. Raimjanov, I.A. Tsopova

The article presents data from scientific studies showing the connection of intestinal microbiota with hematopoiesis and the development of hematologic diseases. Approaches to modify the intestinal microbiota such as fecal microbiota transfer, dietotherapy and antibiotic therapies are given. Conclusion was made, that investigation of the disease-microbiota relationship will generate in the future new diagnostic, prognostic, and therapeutic approaches for hematologic diseases.

Keywords: intestinal microbiota; hematopoiesis; hematologic diseases; fecal microbiota transfer; diet; antibiotics.

В последние годы отмечается возросший интерес исследователей к изучению микробов, постоянно живущих в организме человека и обозначаемых в совокупности термином “микробиота”. В противоположность патогенным микробам они сосуществуют с хозяином в симбиотических отношениях и обитают как внутри, так и на многих поверхностях тела, включая кожу, ноздри, носоглотку, влагалище и кишечник, а количество их достигает 100 трлн. Хотя микробиота по своему составу весьма разнообразна и в кишечнике, например, обитают представители примерно 70 классов бактерий, тем не менее, основная их масса представлена двумя классами: *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [1].

По мнению некоторых авторов, кишечная микробиота (КМБ) оказывает глубокое влияние на состояние здоровья человека, так как обладает метаболической активностью, которая эквивалентна виртуальному органу [2]. КМБ выполняет ряд

важных функций у человека. Наиболее хорошо установленной функцией КМБ является ее роль в метаболизме неперевариваемых диетических компонентов. Так, анаэробы внутри кишечника ферментируют эндогенные и экзогенные субстраты, продуцируя коротко-цепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как ацетат, пропионат, бутират и лактат, которые обеспечивают не только около половины энергетических потребностей колоноцитов, но и являются дополнительным источником энергии для хозяина [3]. Микробиота толстой кишки, в свою очередь, задействована в синтезе витаминов (биотин, фолат), а также влияет на моторику кишечника, кишечно-печеночный круговорот жирных кислот и метаболизм холестерина [4]. Помимо роли в обеспечении дополнительной энергией хозяина, влияния на синтез витаминов и холестерина, моторную функцию кишечника и метаболизм жирных кислот, КМБ модулирует иммунную систему, изменяя тем самым чувстви-

тельность хозяина к воспалению и инфекционным агентам [5].

Кишечный дисбиоз как фактор, способствующий развитию заболеваний человека. Похоже, подтверждаются слова Гипократа, сказанные еще за 400 лет до н. э., что “смерть сидит в нашем кишечнике” и что “плохое пищеварение – путь ко всем болезням” [6]. Так, в результате развития современных молекулярно-генетических методов исследования удалось показать, что дисбиоз, или имбаланс, состава микробиоты является одним из главных факторов развития различных заболеваний человека. Например, важным событием последних лет явилось установление способствующей роли КМБ в развитии атеросклероза и его клинических осложнений [7]. Кроме того, было показано, что определенный состав КМБ связан с развитием ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника, астмы и аллергии [8].

Хотя связи между микробиотой и продуктами системы гемопоза хорошо установлены, понимание такого механизма, как микробиота (прямо или косвенно) влияет на гемопоз, остается неясным. Известно лишь, что размер пула костномозговых миелоидных клеток строго коррелирует со сложностью состава кишечной микробиоты [9].

Влияние микробных метаболитов на гемопоз. Определенные бактерии кишечника или бактериальные продукты могут непосредственно подавлять воспаление кишечника (например, колиты) у мышей через различные иммунные механизмы [10]. Метаболиты микробиоты кишечника могут также влиять на аллергические заболевания путем взаимодействия с клетками костного мозга [11].

Наиболее известными метаболитами КМБ являются КЦЖК, которые выполняют многие важные функции: от регуляции ионной абсорбции и моторики кишечника до модулирования иммунного ответа [12]. КЦЖК осуществляют эти широкие функции посредством активирования нескольких G-протеинов, спаренных с поверхностными клеточными рецепторами, такими как GPR 43, и экспрессированных на гранулоцитах и некоторых миелоидных клетках, и GPR 109a (рецептор для ниацина и С4) – экспрессированных на эпителиальных клетках кишечника, адипоцитах, макрофагах и дендритических клетках. КЦЖК супрессируют ядерный фактор κB и продукцию воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и фактор некроза опухоли (ФНОЛ) [13]. Они повышают также генерацию Th1, Th17, IL-10 и в то же время снижают пролиферацию Т-клеток и В-клеток у мышей [14]. Бутират, вид КЦЖК, повышает апоптоз Т-клеток и снижает

их аккумуляцию в воспаленной слизистой толстой кишки посредством сверхрегуляции Fas [15]. Ретиноидная кислота, метаболит пищевого витамина А, может способствовать индуцированию генерации Treg и ингибирует Th17 и тип 1 регуляторные Т-подобные клеточные ответы [16]. Полисахарид А, углевод, продуцируемый *Bacteroides fragillis*, довольно эффективно улучшает течение колитов, вызванных Т-клетками [17].

Приведенные выше данные подтверждают роль микробиоты в нормальном гемопозе и дают основание предполагать, что изменения в микробиоте, как и в содержании определенных видов микроорганизмов, могут способствовать развитию гематологических заболеваний. В настоящее время принято считать, что в некоторых случаях гематологические заболевания запускаются патогенами; в других – нарушения гомеостаза в микробиоте могут модулировать клинические исходы у больных с гематологическими заболеваниями. В настоящей работе анализируется связь некоторых гематологических заболеваний с инфекциями и/или изменениями в кишечной микробиоте.

Микробиота при гематологических заболеваниях

Анемии. Многие анемии, в том числе, такие как апластическая анемия (АА) и анемия хронического заболевания (АХЗ), связаны с инфекциями и воспалительными процессами, что свидетельствует о связи между красной кровью и микробиотой. АА, характеризующаяся панцитопенией и аплазией костного мозга, может развиваться после гепатитов А, В, С, Е и G, она связана также с парвовирусом В19, герпес-вирусами CMV (цитомегаловирус) и EBV (вирус Эпштейна – Барра) [18]. При АХЗ воспалительные цитокины индуцируют экспрессию гепсидина и изменяют гомеостаз железа. Кроме того, экспрессия гепсидина индуцируется также при заражении различными видами бактерий [19]. Полагают, что при АХЗ существует непосредственная связь между кишечной микробиотой и гепсидином, что может иметь потенциальное клиническое значение.

Гомеостаз железа, являющийся решающим фактором в метаболизме красных клеток крови, также является важным в регуляции бактериальных инфекций. Обменные нарушения, связанные с избытком железа, такие как гемохроматоз и хронический гемолиз, делают пациентов чувствительными к определенным бактериальным инфекциям. Так, рандомизированное контролируемое исследование, выполненное у африканских детей, имело целью оценить эффекты повышенного количества железа в толстой кишке [15]. Результаты показали, что повышение количества железа в толстой киш-

ке связано со значительным снижением количества полезных бактерий (*Lactobacilli*) и повышением количества вредных – *Enterobacteria* (виды *Escheria coli* и *Salmonella*). Хотя имеющиеся на сегодняшний день исследования свидетельствуют о роли железа в медиации гомеостаза кишечной микробиоты, необходимы дополнительные исследования, чтобы более полно осветить эту взаимосвязь.

Лимфомы. Многие лимфомы ассоциированы с определенными микроорганизмами. Относительно строгие доказательства этого существуют в отношении роли некоторых патогенных микроорганизмов в генезе лимфом; эти микроорганизмы включают EBV, HCV (вирус гепатита С), *Helicobacter pylori* и HIV (вирус иммунодефицита человека). Лимфома желудка типа MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue) связана с инфекцией *H. pylori*. Так, регрессия MALT-лимфомы была продемонстрирована у 70 % пациентов, пролеченных антибиотиками, что свидетельствует о роли желудочной микробиоты в персистенции болезни [20]. Взаимодействия других инфекций-лимфом были описаны между Т-лимфотропным вирусом типа 1 и Т-клеточной лейкемией/лимфомой взрослых; между EBV и эндемической лимфомой Беркитта; между человеческим герпес-вирусом 8-типа и мультицентричной болезнью Кастанеллана [21–23].

Тромбоцитопении и реактивные тромбоцитозы. Тромбоциты уникально чувствительны к присутствию микробных организмов и, как правило, все инфекции ассоциированы с развитием тромбоцитопении. Например, имеются строгие доказательства связи между инфекцией *H. pylori* и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), где тромбоциты могут быть активированы антителами *H. Pylori*, Fcγ PA или через взаимодействие между фактором Виллебранда и гликопротеином IV тромбоцитов [24]. Другие инфекции, которые связаны с тромбоцитопенией, включают цитомегаловирус (CMV) и вирус Варицелла – Зостера (возбудитель ветряной оспы и опоясывающего лишая). CMV может заражать мегакариоциты и, таким образом, способствовать развитию ИТП-подобного синдрома, который наблюдается у иммунодефицитных индивидов [24]. CMV может также вызвать тяжелую врожденную тромбоцитопению и замедлять восстановление тромбоцитов после трансплантации костного мозга. Кроме этого, инфицированные HCV-пациенты имели более высокую частоту ИТП, чем ожидалось, однако патофизиология данного явления мало понятна [25].

Реактивный тромбоцитоз является обычно ассоциированным состоянием при системных ин-

фекциях. Любой воспалительный процесс, в том числе бактериальная инфекция или сепсис, повышающий уровень сывороточных интерлейкинов (особенно IL-6), может увеличивать число циркулирующих тромбоцитов [26]. Однако важно отличать такие неопасные состояния от злокачественной тромбоцитемии.

Влияние микробиоты на эффективность терапии. Как уже отмечалось выше, желудочно-кишечная микробиота влияет на нормальный гомеостаз, следовательно, она может быть вовлечена и в патогенез болезни. Это означает, что микробиота может влиять на эффективность проводимой терапии – химиотерапию, иммунотерапию и трансплантацию костного мозга. И, действительно, имеются два сообщения, в которых микробиота модифицировала ответ на химиотерапию и иммунотерапию, т. е. нарушенный состав микробиоты снижал эффективность лечения – тормозил регрессию опухоли, что свидетельствует о важности интактной микробиоты для оптимального ответа на эти виды терапии [20, 27].

Кроме того показано, что желудочно-кишечный дисбиоз (снижение микробного разнообразия) является независимым предиктором смертности у алло-ТКМ (аллогенная трансплантация костного мозга) реципиентов [28], а также главным фактором развития болезни “трансплантат против хозяина” [29]. В последнем случае у больных отсутствовали клетки Панета, которые локализуются внутри крипт слизистой кишечника и секреторируют анти-микробные молекулы – пептиды и α-дефензины (активны против многих грамотригативных и грампозитивных бактерий, грибов и вирусов). Отсутствие клеток Панета ведет к снижению экспрессии α-дефензинов, что способствует экспансии несимбионтных бактерий и снижению микробного разнообразия [30].

Методы модификации микробиоты. Модификация микробиоты включает такие подходы, как перенос фекальной микробиоты, модификация диеты, антибиотикотерапия.

Перенос фекальной микробиоты – это введение фекальной суспензии, полученной от здорового донора, в ЖКТ больного индивида. Перенос фекальной микробиоты может быть выполнен через введение стула или его очищенного бактериального продукта через носогастральную трубку, колоноскопию или посредством капсулированной терапии. Перенос фекальной микробиоты способствует изменению бактериального состава кишечника. Он был успешно использован при лечении рецидивирующей болезни, связанной с *Clostridium difficile* [31].

Хотя перенос фекальной микробиоты получил развитие в специальных клинических центрах

и показал себя в качестве безопасного и эффективного метода, его применение все еще не используется широко у пациентов с гематологическими заболеваниями. Имеется лишь два сообщения об успешном переносе фекальной микробиоты у пост-алло-ТКМ пациентов [32, 33].

Другим подходом к изменению состава микробиоты кишечника является диета. Известно, что структура микробного сообщества может круто меняться в ответ на длительные изменения в приеме пищи. Однако недавние исследования показали, что и кратковременное потребление диеты, состоящей исключительно либо из растительных, либо из животных продуктов, может изменять структуру микробного сообщества [34].

Таким образом, сегодня стало очевидным, что человек сосуществует в сложном и тщательно организованном сообществе с микробиотой, нарушенный состав которой ведет к развитию различных заболеваний. Принимая во внимание важность нормализации состава микробиоты для здоровья человека, можно ожидать, что антибиотики, например, найдут применение для удаления или подавления нежелательных компонентов микробиоты человека, а пробиотики или перенос фекальной микробиоты могут быть использованы для увеличения числа микробных компонентов с известными полезными функциями для хозяина. Есть все основания надеяться, что дальнейшие исследования взаимосвязи “болезнь – микробиота” будут генерировать в перспективе новые подходы для диагностики, терапии и прогнозирования гематологических заболеваний.

Литература

1. *Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. 2005. V. 308 (5728). P. 1635–1638.
2. *Ramezani A., RaJ D.S.* The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. V. 25. P. 657–670.
3. *Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // *Science*. 2006. V. 312 (5778). P. 1355–1359.
4. *Steer T., Carpenter H., Tuohy K. et al.* Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics // *Nutr. Res. Rev.* 2000. V. 13. P. 229–254.
5. *O'Hara A.M., Shanahan F.* The gut flora as a forgotten organ // *EMBO Rep.* 2006. V. 7. P. 688–693.
6. *Hawrelak J.A., Myers S.P.* The causes of intestinal dysbiosis: a review // *Altern. Med. Rev.* 2004. V. 9. P. 180–197.
7. *Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature*. 2011. V. 472 (7341). P. 57–63.
8. *Sekirov I., Russel S.L., Antunes L.C.M., Finlay B.B.* Gut Microbiota in Health and Disease // *Physiol. Rev.* 2010. V. 90. P. 859–904.
9. *Balmer M.L., Schurch C.M., Saito Y. et al.* Microbiota derived compounds drive steady-state granulopoiesis via MyD88 / TICAM signaling // *J. Immunol.* 2014. V. 193 (10). P. 5273–5283.
10. *Atarashi K., Tanoue T., Oshima K. et al.* Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota // *Nature*. 2013. V. 500 (7461). P. 232–236.
11. *Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K. et al.* Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis // *Nat. Med.* 2014. V. 20 (2). P. 159–166.
12. *Kim C.H., Park J., Kim M.* Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation // *Immune Netw.* 2014. V. 14 (6). P. 277–288.
13. *Singh N., Thangaraju M., Prasad P.D. et al.* Blockade of dendritic cell development by bacterial fermentation products butyrate and propionate through a transporter (Slc5a8)-dependent inhibition of histone deacetylases // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285 (36). P. 27601–27608.
14. *Kurita-Ochiai T., Fukushima K., Ochiai K.* Volatile fatty acids, metabolic by-products of periodontopathic bacteria, inhibit lymphocyte proliferation and cytokine production // *J. Dent. Res.* 1995. V. 74 (7). P. 1367–1373.
15. *Zimmerman M.A., Singh N., Martin P.M. et al.* Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012. V. 302 (12). P. G1405–G1415.
16. *Barnes M.J., Powrie F.* Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis // *Immunity*. 2009. V. 31 (3). P. 401–411.
17. *Mazmanian S.K., Round J.L., Kasper D.L.* A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease // *Nature*. 2008. V. 453 (7195). P. 620–625.
18. *Rauff B., Idrees M., Shah S.A. et al.* Hepatitis associated aplastic anemia: a review // *Virology*. 2011. V. 8. P. 87.
19. *Peyssonaux C., Zinkernagel A.S., Datta V. et al.* TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens // *Blood*. 2006. V. 107 (9). P. 3727–3732.
20. *Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A. et al.* Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment // *Science*. 2013. V. 342 (6161). P. 967–970.

21. *Matutes E.* Adult T-cell leukaemia/lymphoma // *J. Clin. Pathol.* 2007. V. 60 (12). P. 1373–1377.
22. *Tao Q., Robertson K.D., Manns A. et al.* Epstein – Barr virus (EBV) in endemic Burkitt’s lymphoma: molecular analysis of primary tumor tissue // *Blood.* 1998. V. 91 (4). P. 1373–1381.
23. *Soulier J., Grollet L., Oksenhendler E. et al.* Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman’s disease // *Blood.* 1995. V. 86 (4). P. 1276–1280.
24. *Cines D.B., Liebman H., Stasi R.* Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia // *Semin. Hematol.* 2009. V. 46 (1 Suppl 2). P. S2–S14.
25. *Pockros P.J., Duchini A., McMillan R. et al.* Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. V. 97 (8). P. 2040–2045.
26. *Kaser A., Brandacher G., Steurer W. et al.* Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis // *Blood.* 2001. V. 98 (9). P. 2720–2725.
27. *Viaud S., Saccheri F., Mignot G. et al.* The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide // *Science.* 2013. V. 342 (6161). P. 971–976.
28. *Taur Y., Jenq R.R., Perales M.A. et al.* The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Blood.* 2014. V. 124 (7). P. 1174–1182.
29. *Holler E., Butzhammer P., Schmid K. et al.* Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease // *Biol. Blood Bone Marrow Transplant.* 2014. V. 20 (5). P. 640–645.
30. *Eriguchi Y., Takashima S., Oka H. et al.* Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of α -defensins // *Blood.* 2012. V. 120 (1). P. 223–231.
31. *Khoruts A., Dicksved J., Jansson J.K., Sadowsky M.J.* Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. V. 44 (5). P. 354–360.
32. *de Castro C.G., Ganc A.J., Ganc R.L. et al.* Fecal microbiota transplant after hematopoietic SCT: report of a successful case // *Bone Marrow Transplant.* 2015. V. 50 (1). P. 145.
33. *Neemann K., Eichele D.D., Smith P.W. et al.* Fecal microbiota transplantation for fulminant *Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient // *Transpl. Infect. Dis.* 2012. V. 14 (6). P. E161–E165.
34. *David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* 2014. V. 505 (7484). P. 559–563.