



Российская Академия Наук

Е.Л. Никонов, К.Г. Гуревич

**Микробиота различных
локусов организма**

Научный доклад

Москва 2017

УДК 616
ББК 52.5
Н62

ISBN 978-5-906906-62-5

© Российская академия наук, 2017
© Е.Л. Никонов, К.Г. Гуревич, 2017

Микробиота различных локусов организма

**Евгений Леонидович Никонов¹,
Константин Георгиевич Гуревич²**

¹*Российский национальный государственный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, заведующий кафедрой, доктор медицинских наук,
профессор, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (903) 722-77-07,
e-mail: drnikonov@mail.ru;*

²*Московский государственный медико-стоматологический университет, заве-
дующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор РАН, Москва,
ул. Десятская, д. 20/1, тел.: +7 (926) 521-86-12, e-mail: kgurevich@mail.ru.*

Аннотация. *В обзоре даются современные представления о микробиоте. Особое внимание уделено микробному разнообразию в различных локусах организма. Описана роль микроорганизмов в нормальном функционировании организма и формировании ряда патологических состояний. Представлен прорыв данных о микробиоте, который возник после появления методов секвенирования.*

Ключевые слова: *микробиота, норма, патология.*

Введение

Микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов человека, которые в норме и при патологии сосуществуют с ним, участвуют в физиологических и патофизиологических реакциях, метаболизме лекарственных веществ и гормонов. Ранее микробиоту было принято называть микрофлорой, при этом ей отводилась в большей степени пассивная роль, преимущественно связанная с развитием местных заболеваний. Понимание роли микробиоты во многих реакциях организмах фактически стало революцией, ибо изменило наши представления о патогенезе целого ряда заболеваний. Еще непонятны границы «нормы» и «патологии» для микробиоты, а уже ведется поиск направленных воздействий на нее с целью изменения состояния организма в целом, минимизации факторов риска, лечения определенных заболеваний и т.д.

Термин «микробиота» был впервые предложен в 2001 г. Джошуа Ледербергом, который использовал его для обозначения «экологического сообщества комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, которые буквально разделяют наше пространство тела» [1].

Необходимо понимать, что эволюция человека происходила вместе с триллионами микробов, которые населяют человеческий организм и создают сложные, адаптированные к телу среды обитания, адаптивные экосистемы, которые точно настроены на неустанно меняющуюся физиологию хозяина. Дисбаланс микробиоты связан с многочисленными заболеваниями, в том числе воспалительными заболеваниями кишечника, рассеянным склерозом, сахарным диабетом, аллергией, астмой, аутизмом, раком и т.д. Обнаружение признаков, которые в широком смысле отличает здоровые от нездоровых микробиот, поможет в диагностике заболеваний, связанных с микробиотом, и потенциально может предоставить новые средства для предотвращения развития заболевания или улучшения прогноза. Между тем микробиоты регулярно проявляют большую степень межличностного разнообразия даже в отсутствие заболевания. Это усложняет идентификацию простых микробных компонентов или дисбалансов, которые либо вызывают заболевание, либо отражают заболевание.

Как показал проект «геном человека», люди практически идентичны в своем генетическом составе, однако небольшие различия в ДНК порождают огромное фенотипическое разнообразие среди населения. Напротив, метагеном микробиота человека – суммарное содержание ДНК микробов, обитающих в организме человека, – гораздо более изменчив, причем только одна треть его составляющих генов обнаружена у большинства здоровых людей. Понимание этой изменчивости в «здоровом микробиоте» стало серьезной проблемой в исследованиях микробиоты начиная с 1960-х годов. Каталогизация необходимых и достаточных наборов микробиот, которые поддерживают здоровье, и нормальные диапазоны этих особенностей у здоровых популяций является важным первым шагом к выявлению и исправлению микробных конфигураций, которые участвуют в болезни [2].

Наиболее изучено изменение микробиоты кишечника в норме и патологии. Однако также проводятся исследования сообществ микроорганизмов урологического тракта, кожи. Рассмотрим их подробнее.

Микробиота кишечника

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит сложную и динамичную популяцию микроорганизмов, кишечную микробиоту, которые оказывают заметное влияние на организм хозяина в норме и при патологии. Множество факторов способствуют формированию микробиоты кишечника человека в младенчестве. Большинство авторов диета рассматривается как один из основных факторов в развитии и сохранении микробиоты кишечника на протяжении всей жизни. Бактерии кишечника играют ключевую роль в поддержании иммунного и метаболического гомеостаза и защите от патогенных микроорганизмов. Нарушение баланса микроорганизмов (дисбиоз) связано с патогенезом многих воспалительных заболеваний и инфекций. Однако очень тяжел вопрос разграничения функциональных изменений состава микробиоты и дисбактериоза [3].

ЖКТ человека представляет собой один из крупнейших по поверхности органов (250–400 м²), где осуществляется взаимодействие между организмом хозяина, факторами окружающей среды, включая микроорганизмы, и антигенами в организме человека. Сообщество бактерий, археи и эукарии, колонизирующих ЖКТ, со временем эволюционировало с человеком в течение нескольких тысяч лет, чтобы сформировать сложную и взаимовыгодную связь, приспосабливаясь к изменению условий обитания и пищевого рациона. По оценкам специалистов количество микроорганизмов, обитающих в ЖКТ, превышает 10¹⁴ клеток, что примерно в 10 раз больше, чем число человеческих клеток, а суммарное содержание геномной информации в микробиоте в 100 раз превосходит геном человека.

Микробиота предлагает множество преимуществ организму хозяина за счет ряда физиологических функций, таких, как усиление целостности кишечника или формирование эпителия кишечника, энергия пищеварения, защита от патогенов, регулирование иммунитета хозяина и т.д. Однако существует вероятность того, что эти механизмы будут разрушены в результате изменения состава микробной композиции, известной как дисбиоз.

Примерно десять лет назад большинство знаний о микробиоте ЖКТ взрослого человека базировалось на трудоемких методах, основанных на культуральных посевах. Однако в последнее время стали развиваться другие методы исследования, не зависящие

от культур клеток, например, такие высокопроизводительные и недорогие методы, как секвенирование. Наиболее популярным подходом является таргетирование гена 16S рибосомальной РНК (рРНК) бактерий, поскольку этот ген присутствует во всех бактериях и археях и содержит девять сильно изменчивых областей (V1-V9), что позволяет легко различать виды. К настоящему времени из ЖКТ человека выделено 2172 вида микроорганизмов, которые были классифицированы на 12 таксономических вида, из которых 93,5% принадлежали к *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. 386 идентифицированных видов являются строго анаэробными. Следует отметить, что по видовому составу микробиота человека не столь разнообразна, как микробиота кожи или мочевыводящего тракта. Однако несомненна ее роль в регуляции ключевых для человека моментов гомеостаза [4].

Обычно считается, что развитие микробиоты начинается с момента рождения, хотя этой догме противоречит ограниченное число исследований, в которых микроорганизмы были обнаружены в тканях матки и плаценте. После рождения ЖКТ быстро колонизируется. Способ поступления микроорганизмов, по-видимому, влияет на состав микробиоты, при этом в течение первых нескольких дней микробиота младенцев, рожденных естественным путем, содержит большое количество лактобацилл, пропорциональное числу лактобактерий в вагинальной флоре. Фекальная микрофлора этих младенцев на 70–80% соответствует таковой у матери. Между тем микробиота младенцев, рожденных кесаревым сечением, истощается; наблюдается задержка колонизации рода *Bacteroides*, но происходит колонизация факультативными анаэробами, такими, как *Clostridium species*. Фекальная микрофлора этих детей лишь на 40–50% коррелирует с материнской. На ранних стадиях развития микробиота обычно имеет низкое видовое разнообразие, и в ней доминируют актинобактерии и протеобактерии. В течение первого года жизни микробное разнообразие увеличивается, а состав микробиоты сходится к профилям, подобным взрослым, которые, однако, уникальны для каждого младенца. Примерно в 2,5 года состав, разнообразие и функциональные возможности детской микробиоты напоминают взрослых. В зрелом возрасте состав микробиоты кишечника относительно стабилен, но он подвержен изменению под влиянием различных внешних факторов. У лиц старше 65 лет микробное сообщество смещается с увеличением доли *Bacteroidetes phyla* и

Clostridium (кластер IV), в отличие от более молодых людей, среди которых более распространен кластер XIVa [5].

Состав микробиоты в ЖКТ отражает физиологические свойства в той или иной области и изменчив как на поперечной, так и на продольной оси. На плотность и состав микробиоты влияют химические, питательные и иммунологические градиенты вдоль кишечника. В тонком кишечнике обычно присутствуют высокие уровни кислот, кислорода и противомикробных препаратов. Для химуса характерно короткое время прохождения. Эти свойства ограничивают рост бактерий, так что считается, что выживают только быстрорастущие факультативные анаэробы со способностью прилипать к эпителию/слизи. У мышей в микробном сообществе тонкого кишечника преобладает *Lactobacillaceae*. В противоположность условия толстого кишечника поддерживают плотное и разнообразное сообщество бактерий, в основном анаэробов со способностью использовать сложные углеводы, которые непереварены в тонком кишечнике. Показано, что в толстой кишке доминируют *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae* и *Rikenellaceae*.

В отличие от различного состава микробиоты между различными органами ЖКТ, микробиота различных колоректальных областей слизистой внутри одного и того же человека пространственно сохраняется как по составу, так и по разнообразию. Эта особенность сохраняется даже в периоды локализованного воспаления. С другой стороны, сообщества микроорганизмов, обитающих в фекалиях, просвете кишечника и слизистом слое, значительно различаются. Например, обилие бактерионитов выше в фекальных / просветных образцах, чем в слизистой оболочке. Напротив, *Firmicutes*, в частности *Clostridium*, кластер XIVa, больше встречаются в слое слизи по сравнению с просветом. Эксперименты на мышах показали, что внешняя слизь толстой кишки образует уникальную микробную нишу и что виды бактерий, присутствующие в слизи, по-разному пролиферируют и используют ресурсы по сравнению с теми же видами в просвете кишечника. Эти наблюдения подчеркивают необходимость тщательного рассмотрения при выборе метода забора биоматериала при анализе состава микробиоты [6].

Состав микробиоты зависит от свойств организма хозяина и факторов окружающей среды. Для поддержания гомеостаза ЖКТ ограничивает воздействие иммунной системы хозяина на микро-

биоту за счет многофакторного и динамического влияния кишечного барьера. Этот барьер содержит несколько функциональных компонентов, включая физические (эпителиальные и слизистые слои), биохимические (ферменты и антимикробные белки) и иммунологические (IgA и эпителиальные иммунные клетки) факторы. Длительность существования индивидуального микроорганизма определяется тем, способствует ли он ряду основных функций, на которые рассчитан барьер ЖКТ. Предлагается, что микроорганизмы, которые не имеют полезных функций, контролируются макроорганизмом и могут им удаляться [7].

Микроорганизмы кишечника должны быть адаптированы к определенному типу образа жизни из-за относительно меньшего количества биохимических ниш, доступных в кишечнике, по сравнению с другими средами макроорганизма, которые, что характерно, более богаты микроорганизмами. Как правило, микроорганизмами в кишечнике энергия обычно может быть получена посредством таких процессов, как ферментация и сульфатирование углеводов хумуса и хозяина. Поэтому микроорганизмы, которые могут выживать в кишечнике, ограничены их фенотипическими чертами [8].

Многочисленные исследования доказывают, что диета оказывает существенное влияние на кишечную микробиоту. Так, подвздошная микробиота обусловлена способностью микробных членов метаболизировать простые сахара, что отражает адаптацию микробиоты к доступности питательных веществ в тонком кишечнике [9]. Формирование микробиоты толстой кишки во многом зависит от наличия доступных для микробиоты углеводов, которые встречаются в клетчатке. Экстремальные «животные» или «растительные» диеты приводят к широкому изменению микробиоты кишечника у людей. Фукозилированные олигосахариды, присутствующие в грудном молоке, могут быть использованы *Bifidobacterium longum* и несколькими видами *Bacteroides*, позволяя им вытеснить другие бактерии, такие, как *E. coli* и *Clostridium perfringens*. При искусственном вскармливании младенцев снижается содержание *Bifidobacterium spp.* в микробиоте, в то время как при грудном вскармливании, их концентрация, как правило, высокая. Микробиота голодающих младенцев является незрелой, дисбиотической и содержит большее количество энтеропатогенов, таких, как *Enterobacteriaceae*. Младенцы из сельскохозяйственных регионов Африки, получающие

в избытке крахмал, волокнистые и растительные полисахариды, содержат микробиоту, в которой преобладают актинобактерии (10,1%) и бактериотеты (57,7%). Напротив, у детей из Европы, чья диета богата сахаром, крахмалом и животным белком, численность этих групп снижается до 6,7 и 22,4%. Не так давно в экспериментах на гнотобиологических мышах было показано, что некоторые виды микроорганизмов могут быть использованы для восстановления нарушений роста истощенных детей [10].

Кишечная слизь также является источником углеводов для кишечной микробиоты. Слои слизистой оболочки кишечника строятся вокруг большого гликозилированного гелеобразующего муцина MUC2, секретируемого бокаловидными клетками. Слизь присутствует во всем ЖКТ; ее слой наибольший наблюдается в толстой кишке, где она имеет решающее значение для опосредования отношения хозяин-микробиота. Нормализация уровня слизистой оболочки кишечника хозяина связана с долговременной микробной колонизацией. Сок толстой кишки делится на два слоя: плотный и непроницаемый внутренний слой и свободное наружное покрытие, которое проницаемо бактериями. В то время как внутренний слой является практически стерильным, во внешнем слое белки муцина являются источником энергии и предпочтительными сайтами связывания для бактерий. Расположение внешнего слоя слизи представляет собой уникальную нишу, в которой различные бактериальные виды проявляют различные закономерности распространения и использования ресурсов по сравнению с микроорганизмами, находящимися в просвете. Гликозилирование слизи и муцина играет ключевую роль в формировании микробиоты. Эрозия барьера слизистой слизи при дефиците пищевых волокон связана с переключением микробиоты кишечника на использование секретируемых муцинов в качестве источника питательных веществ [11].

Способность кишечных бактерий использовать диетические или муциновые гликаны обусловлена разнообразием гликозидных гидролаз (GH) и полисахаридных лиаз (PL), кодируемых их геномами. Некоторые виды из них действуют как универсальные ферменты, способные деградировать широкий спектр полисахаридов, в то время как другие имеют субстратную специфичность к определенным гликанам. *Bacteroidetes* кодируют больше гликан-расщепляющих ферментов (137,1 гена GH и PL

на геном), чем *Firmicutes* (39,6 гена GH и PL на геном). Семейство GH13, которое содержит ферменты, участвующие в расщеплении крахмала, является наиболее представленным семейством микробиоты кишечника. Биохимическая и структурная характеристика обширного ферментативного аппарата разных микроорганизмов кишечника, таких, как *B. thetaiotaomicron* или *Bacteroides ovatus*, показала, что распознавание и разрушение сложных углеводов, таких, как ксилан, маннан, ксилоглюкан или крахмал, микробиотой кишечника человека является значительно более сложным процессом, чем предполагалось ранее [12].

Диверсификация микробной популяции может происходить, например, путем мутаций или бокового переноса гена. Появление новых функций микроорганизмов способствует изменению ниши, создавая цикл положительной обратной связи, в котором может произойти большая диверсификация. Сотрудничество между кишечными бактериями также позволяет колонизировать более разнообразный набор организмов, формируя сообщество кишечных микробиот. Микробное кросс-кормление является одним из механизмов, предложенных для описания этого эффекта. Некоторые продукты ферментации углеводов, включая лактат, сукцинат и 1,2-пропандиол, обычно не накапливаются до высоких уровней в толстой кишке здоровых взрослых, поскольку они могут служить субстратами для других бактерий. Ацетат, полученный ферментацией стойкого крахмала *R. bromii*, или лактат, продуцируемый молочнокислыми бактериями, такими, как лактобациллы и бифидобактерии, являются субстратом для других членов микробиоты, таких, как *Eubacterium hallii* и *Anaerostipes caccae*, которые превращают его в бутират. *B. ovatus* выполняет внеклеточное переваривание инулина в субстрат для других видов микроорганизмов. Такое сотрудничество особенно заметно проявляется во внешнем слое слизи, где бактерии, разлагающие муцин, обеспечивают поступление моно- или олигосахаридов бактериям без специальной муколитической способности. Например, способность отщепления сиаловой кислоты от муцинов ограничивается бактериальными видами, кодирующими сиалидазы GH33. Многие бактерии, включая патогены, такие, как *Salmonella typhimurium* или *C. difficile*, испытывают недостаток в сиалидазе. Внутримолекулярная транссиалидаза недавно идентифицирована в штаммах *Ruminococcus gnavus*, которые могут играть роль в адаптации синантропных бактерий к обитанию в слизистой оболочке кишеч-

ника. Эта активность может обеспечить бактерии конкурентным питательным преимуществом по сравнению с другими видами в среде слизистой оболочки кишечника, особенно при воспалительных заболеваниях кишечника [13].

Наличие сульфатированных соединений в толстой кишке как из неорганических (например, сульфатов и сульфитов), так и из органических (например, аминокислот пищи и муцинов хозяина) веществ может влиять на определенные группы бактерий, таких, как сульфатвосстанавливающие бактерии. Показано, что данные микроорганизмы вовлечены в патогенез колоректального рака [14].

Распределение желчных кислот в тонкой и толстой кишке может также влиять на динамику бактериального сообщества в кишечнике. Первичные желчные кислоты, такие, как таурохолат, могут давать сигналы «самонаведения» кишечным бактериям и способствовать прорастанию спор, а также могут способствовать восстановлению микробиоты после дисбиоза, вызванного антибиотиками или токсинами. Кроме того, снижение концентрации желчных кислот в кишечнике может играть важную роль в расширении провоспалительных микробных таксонов. Эти данные подчеркивают роль желчных кислот в формировании микробиоты ЖКТ [15].

Микробиота формируется под влиянием иммунной системой хозяина. Этот эффект в основном ограничивается стратификацией и компартментализацией бактерий, чтобы избежать их оппортунистического вторжения в ткань хозяина. Как принимаемые хозяином, так и управляемые противомикробные препараты играют ключевую роль в формировании микробиоты кишечника. В ЖКТ клетки Панета продуцируют противомикробные средства, такие, как ангиогенин 4, α -дефенсины, кателицидины, гистатины, липополисахарид (LPS)-связывающий белок, лизоцимы, секреторные фосфолипазы A2 и лектины. Эти белки локализуются в слое слизи и практически отсутствуют в просвете, вероятно, из-за плохой диффузии через слизь или инактивации. Многие секреторируемые противомикробные белки убивают бактерии путем прямого взаимодействия с разрушением стенки бактериальной клетки или внутренней мембраны посредством ферментативной атаки. Секреторный IgA, еще один компонент иммунной системы, локализуется вместе с кишечными бактериями во внешнем слое слизи и помогает ограничить экспозицию поверхности эпителиальных клеток бактериями. Секреторный IgA может опосредовать формирование бактериальной био-

пленки путем связывания с рецепторами. Дисбиоз микробиоты, в частности избыточное представление сегментированных нитевидных бактерий (SFB), встречается у мышей с дефицитом IgA, что может быть особенно опасно для организма хозяина из-за способности SFB сильно прилипать к эпителию и активировать иммунную систему [16].

Благодаря большому генному разнообразию и метаболической активности микробиота кишечника обеспечивает ряд полезных свойств организма хозяина. Некоторые из наиболее важных ролей этих микроорганизмов – содействие сохранению целостности слизистой оболочки, обеспечение питательными веществами, такими, как витамины, и защита от патогенов. Кроме того, взаимодействие между микробиотой и иммунной системой слизистой оболочки имеет решающее значение для надлежащей формирования нормального иммунитета.

Бактерии толстого кишечника бактерии экспрессируют углеводоактивные ферменты, которые наделяют их способностью ферментировать сложные углеводы в короткоцепочечные жирные кислоты. Три доминирующие короткоцепочечные жирные кислоты (пропионат, бутират и ацетат) обычно встречаются в пропорции 1: 1: 3 в ЖКТ. Они быстро абсорбируются эпителиальными клетками, где они участвуют в регуляции клеточных процессов, таких, как экспрессия генов, хемотаксис, дифференцировка, пролиферация и апоптоз. Ацетат продуцируется большинством анаэробов, тогда как пропионат и бутират синтезируются различными сообществами бактерий кишечника. В человеческом кишечнике пропионат в основном продуцируются бактерионитами, тогда как в производстве бутирата доминируют *Firmicutes*. Считается, что ферментация крахмала *Actinobacteria* и *Firmicutes* вносит значительный вклад в синтез бутирата в толстой кишке как напрямую, так и посредством метаболического перекрестного питания. *A. muciniphila* – главный продуцент пропионата, специализирующийся на деградации муцина. Пропионат в основном поглощается печенью, в то время как ацетат высвобождается в периферические ткани. Показана противовоспалительная и противоопухолевая активность бутирата. Бутират может ослаблять бактериальную транслокацию и усиливать барьерную функцию кишечника, влияя на сборку ряда соединений и синтез муцина. Короткоцепочечные жирные кислоты также, по-видимому, регулируют гомеостаз липидов и

глюкозы в печени. В печени пропионат может активировать глюконеогенез, тогда как ацетат и бутират являются липогенными. Короткоцепочечные жирные кислоты модулируют регуляцию аппетита и потребление энергии с помощью рецептор-опосредованных механизмов. Пропионат оказывает благотворное влияние на людей, действуя на β -клеточную функцию, и ослабляет пищевое поведение [17].

Микробиота ЖКТ также имеет решающее значение для синтеза *de novo* необходимых витаминов, которые организм хозяина не способен производить. Молочнокислые бактерии являются ключевыми организмами в производстве витамина B₁₂, который не может быть синтезирован ни животными, ни растениями, ни грибами. Бифидобактерии являются основными производителями фолата, витамина, участвующего в жизненно важных метаболических процессах, включая синтез и восстановление ДНК. Витамин К, рибофлавин, биотин, никотиновая кислота, пантотеновая кислота, пиридоксин, тиамин – витамины, которые могут синтезироваться как организмом человека, так и микроорганизмами. Бактерии толстой кишки могут также метаболизировать желчные кислоты, которые не реабсорбируются для биотрансформации во вторичные желчные кислоты. Перечисленные факторы будут влиять на здоровье хозяина. Например, изменение метаболизма желчных кислот, разветвленных жирных кислот, холина, витаминов, пуринов и фенольных соединений связано с развитием метаболических заболеваний, таких как ожирение и диабет типа 2 [18].

Существует множество доказательств роли микробиоты кишечника во влиянии на эпителиальный гомеостаз. У мышей, не содержащих микроорганизмов, наблюдается нарушение обмена клеток эпителия, которое обратимо при колонизации микробиотами. Микробиота ЖКТ также важна для развития как слизистой оболочки кишечника, так и системной иммунной системы, что подтверждается недостатком нескольких типов иммунных клеток и лимфоидных структур, обнаруживаемых у безмикробных животных. Основным недостатком иммунитета у животных, свободных от бактерий, является дефект популяций CD4 + Т-клеток. Этот недостаток может быть полностью устранен за счет обработки мышей полисахаридом А из капсулы *B. fragilis*. SFB, класс анаэробных и клостридиальных спорообразующих бактерий, присутствующих в ЖКТ млекопитающих, активно взаимодействует с иммунной системой. В отличие от

других бактерий, SFB тесно связаны с эпителиальной оболочкой мембраны ЖКТ млекопитающих, которая стимулирует эпителиальные клетки на высвобождение амилоида A1. Колонизация с SFB также может направлять послеродовое созревание лимфоидной ткани слизистой оболочки кишечника, вызывать мощный IgA-ответ, стимулировать дифференцировку Т-клеток. *A. muciniphila* обладает противовоспалительными свойствами, хотя основные механизмы не были полностью выяснены. У индивидуумов с патологией слизистой оболочки диска ЖКТ выявлено уменьшение разнообразия сердечной микробиоты и более снижение изобилия *F. prausnitzii*. Таким образом, мониторинг *F. prausnitzii* может служить биомаркером для оказания помощи в диагностике заболеваний кишечника [19].

Физическое присутствие микробиоты в ЖКТ также влияет на колонизацию патогенов, например конкурируя за сайты связывания или источники питательных веществ или путем продукции противомикробных веществ. Антибиотики оказывают влияние на микробиоту, изменяют питательный ландшафт кишечника и приводят к расширению патогенных популяций. Например, *S. Typhimurium* и *C. difficile* используют фукозу и сиаловую кислоту, высвобождаемую кишечной микробиотой, а повышение уровня сиаловой кислоты после антибиотикотерапии способствует их более широкому распространению в кишечнике. Микробиота ЖКТ через ее структурные компоненты и метаболиты стимулирует хозяина производить различные противомикробные соединения. Другим механизмом, с помощью которого кишечная микробиота может ограничивать рост клеток, является индуцирование продукции клетками слизистой оболочки IgA [20].

Микробиота кишечника выполняет различные важные функции для организма хозяина. В частности, микробиота кишечника необходима для стимуляции его перистальтики. Доказано, что распознавание бактерий с помощью рецепторов необходимо для стимуляции пролиферации эпителиальных клеток кишечника, что предотвращает эпителиальную поверхность от повреждения [21]. Микробиота также связана с развитием лимфоидной ткани кишечника. Микроорганизмы кишечника оказывают важное влияние на метаболические функции. Они могут ферментировать неперевариваемые остатки пищи, что приводит к синтезу короткоцепочечных жирных кислот (н-бутират, ацетат и пропионат), которые, в свою очередь, могут модулировать энергетический

баланс организма хозяина, увеличивая доступность питательных веществ [22]. Короткоцепочечные жирные кислоты поступают в кровоток и могут использоваться в качестве субстратов для энергетического обмена. Гепатоцитарные клетки, в частности, используют пропионат для глюконеогенеза. Короткоцепочечные жирные кислоты участвуют в регуляции активности кишечника, стимулируя высвобождение пептида YY и 5-гидрокситриптамина. Они также действуют как сигнальные молекулы для регулирования иммунных и воспалительных реакций. Н-бутират регулирует функцию и миграцию нейтрофилов, увеличивает экспрессию белков жесткой связи в эпителии толстой кишки, уменьшает проницаемость слизистой оболочки и ингибирует воспалительные цитокины. Кроме того, микробиота кишечника синтезирует гликаны, аминокислоты и витамины (например, К, В₁₂, биотин, фолат и тиамин) [23].

Таким образом, имеется сложный комплекс взаимодействия между микробиотой ЖКТ и организмом хозяина. Это взаимодействие обеспечивает регуляцию целого ряда жизненно важных функций. Несомненна роль микробиоты и в развитии ряда патологических состояний, что будет проанализировано нами ниже.

Микробиота урологического тракта и родовых путей

Микробиологические исследования мочевыводящих путей ведутся с 1950-х годов. Изначально они были в первую очередь, нацелены на исследование патогенетических механизмов развития заболеваний, при которых преобладает воспаление (например, пиелонефрит). В 2012 г. из мочевого пузыря женщин была впервые выделена микрофлора, что заставило коренным образом пересмотреть существующие взгляды на этиологию и патогенез целого ряда урологических заболеваний [24].

При анализе микроорганизмов мочевыводящих стандартным субстратом считается моча. Однако посеvy мочи оказываются отрицательными для анаэробных микроорганизмов. Кроме того, встает вопрос о пределе чувствительности стандартных культуральных методов обнаружения микроорганизмов. Доказано, что микроорганизмы могут погибать в процессе движения по мочевыводящим путям. Даже при заборе мочи ка-

тетером (например, из мочевого пузыря) проба может быть отрицательной из-за неравномерного пространственного распределения микроорганизмов. Между тем при «обычном» заборе мочи образцы могут быть загрязнены лобковой микрофлорой. У женщин также может происходить загрязнение образцов мочи микрофлорой из влагалища. Все это ограничивает применение культуральных методик на современном этапе развития медицины. Методика может быть несколько усовершенствована за счет отбора большего объема мочи, использования нескольких культуральных сред и условий инкубации [25].

В настоящее время в качестве «золотого стандарта» анализа микробиоты урологического тракта рассматривается секвенирование. Следует помнить, методы секвенирования во многом не стандартизированы, что ограничивает возможности их использования в клинике. Существуют два типа стратегии секвенирования: цельный геном и метагеном. Секвенирование цельного генома используют для определения генома конкретной бактерии. Напротив, метагеномное секвенирование проводят на смешанных популяциях микроорганизмов, используя, например, тампон или мочу. Цель метагеномного секвенирования: идентификация разнообразных бактерий, присутствующие в образце. Исследование микробиота мочи, так же как и фекалий, в целом основывается на секвенировании 16S рРНК для классификации бактерий в клиническом образце. В гене 16S рРНК консервативные последовательности чередуются с гипервариабельными. Последние содержат специфические различия в последовательности, которые используются для измерения филогенетической родственности. Этого достаточно для определения видовой принадлежности микроорганизмов (т.е. качественного анализа), но не их количественного анализа.

С 2012 г., когда впервые были обнаружены микроорганизмы в мочевом пузыре у здоровых людей, у большинства здоровых добровольцев также удается выделить те или иные бактериальные сообщества из мочи. В тех случаях, когда бактерии не высевались, принято говорить, что их «не обнаружено» или что их число было «за пределами чувствительности метода». В настоящее время в литературе не употребляют «стерильно» по отношению к мочевыводящим путям [26].

В большинстве образцов мочи здоровых добровольцев, в которых исследованы 16S рРНК-последовательности, обнаруже-

но преобладание одного рода, чаще всего *Lactobacillus*. Гораздо реже доминирующим родом являются *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* или *Corynebacterium*. Еще реже преобладают роды *Aerococcus*, *Actinomyces* или *Bifidobacterium*. Иногда доминирующим таксоном является семейство *Enterobacteriaceae*, которое содержит род *Escherichia*. Еще одной особенностью является разнообразие микроорганизмов внутри сообщества. В моче ряда добровольцев очень много бактерий, в то время как у других очень мало или же даже имеется только один обнаруженный микроб (по существу, монокультура) [27].

Связь с соседними тазовыми микробными сообществами, особенно с влагалищем и кишечником, не совсем понятна, хотя исследования продолжаются. Исследователи работают над определением, имеет ли мочевого пузырь и влагалище общее сообщество микробоорганизмов, независимо от того, перемещаются ли бактерии между этими сообществами. *Lactobacillus* являются обычными доминантными членами вагинальной микробиоты и считаются защитными. Предварительные исследования показывают, что, хотя *Lactobacillus* присутствует как во влагалище, так и в мочевыводящих путях, специфические виды *Lactobacillus* могут варьировать. *L. gasseri* наиболее часто высеваются из мочевого пузыря у женщин с инфекциями мочевыводящих путей. *L. crispatus* чаще встречается у женщин без симптомов инфекций мочевыводящих путей. Эти данные свидетельствуют о том, что роль *Lactobacillus* может отличаться в мочевом пузыре по сравнению с влагалищем [28].

Мало что известно о специфической роли микроорганизмов мочевыводящих путей. Некоторые бактерии обладают характеристиками, которые защищают от уропатогенов путем продуцирования антибиотиков, антимикробных пептидов и/или других противомикробных соединений, которые ингибируют или убивают другие микроорганизмы. Например, некоторые виды *Lactobacillus*, которые колонизируют влагалище, выделяют молочную кислоту и перекись водорода, ингибируя рост уропатогенной *E. coli*. Микроорганизмы также могут ингибировать патогены путем их компрометации для рецепторов хозяина или дефицитных питательных веществ [29].

Стабильность и изменчивость микробиоты мочевыводящих путей требует дальнейшего изучения. Хорошо известно, что микробиота влагалища и кишечника способны быстро изменять

количественный и качественный состав под влиянием внешних факторов и/или изменения свойств организма хозяина. Подобные исследования еще предстоит выполнить в отношении микробиоты уринарного тракта. И основной вопрос, который предстоит выявить исследователям: сопровождаются ли изменения во влагалище и/или кишечнике, мочевыводящих путях изменениями микробиоты в моче.

Из влагалища женщин наиболее часто выделяли лактобациллы, стафилококки и энтеробактерии. Считается, что в норме *Lactobacillus* являются доминирующими бактериями микробиоты влагалища. Наличие штаммов *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus* снижает шансы наступления беременности как при ее физиологическом планировании, так и при проведении ЭКО. Есть предварительные данные о том, что меньшее разнообразие микробиотки влагалища сопряжено с большей вероятностью рождения живого ребенка [30].

Из матки здоровых женщин были выделены *Lactobacillus* и *Prevotella*. Хотя цервикальная слизь обладает свойствами барьера, доказано, что даже в норме ограниченный транспорт микроорганизмов через нее все же возможен. Проницаемость цервикальной слизи возрастает в условиях воспаления, в том числе при инфекциях, передающихся половым путем.

В настоящее время обсуждается, колонизируют или нет микроорганизмы фолликулы. Из них удалось высеять лактобациллы, энтеробактерии и стрептококки. Авторы, получившие данный результат, утверждают, что выделенные микроорганизмы являются представителями нормальной микробиоты влагалища и толстой кишки. Их оппоненты уверяют, что могли быть допущены методические ошибки, что биологический материал мог быть контаминирован в процессе его забора. В любом случае вопрос остается открытым. Проводятся исследования фаллопиевых труб, фолликулярной жидкости.

Информация о составе уретральной флоры у мужчин крайне ограничена. В основном высеваются *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*. Ряд авторов полагают, что, в отличие от женщин, у мужчин нет преобладающего микроорганизма в микробиоте уретрального тракта. Есть сообщения о различиях в микробиологическом пассаже у обрезанных и необрезанных мужчин. Проводятся исследования спермы, которые показали изменчивость *Anaerococcus* с заболеваниями мужской репродук-

тивной системы. Показано, что содержание *Lactobacillus* коррелирует с числом жизнеспособных сперматозоидов [31].

Из приведенных выше данных следует, что, хотя микробиота мочевыводящих и родовых путей изучена хуже, чем ЖКТ, ее роль сложна и многогранна. Очевидным является антагонизм патологической микрофлоры. Однако возможно, что бактерии мочевыводящих и родовых путей участвуют и в регуляции жизненно важных физиологических функций, в репродуктивной. Дисбаланс микроорганизмов, обнаруживаемый при целом ряде заболеваний урологического тракта, может быть одним из ключевых звеньев патогенеза их развития, воздействие на которые в будущем может позволить открыть новые методы лечения и профилактики заболеваний репродуктивной системы и мочевыводящих путей.

Микробиота респираторного тракта

Обычно в учебниках сообщается, что «нормальное легкое свободно от бактерий». Однако легкие постоянно подвергаются воздействию разнообразных сообществ микроорганизмов из ротоглотки и других источников. За последнее десятилетие новые методы идентификации микроорганизмов показали, что легкие, ранее считавшиеся стерильными у здоровых людей, содержат разнообразные сообщества бактерий [32].

В 1888 г. Хильдебрандтом (Hildebrandt G.) было опубликовано первое утверждение о стерильности легких. Он использовал имеющиеся методы культивирования того времени и идентифицировал минимальный бактериальный рост из вырезанной слизистой оболочки носа и трахеи кроликов. Из этого наблюдения автор сделал вывод о стерильности легких и носовых ходов здоровых людей. Однако в дальнейшем культивирование бактерий из легких крупных животных показало, что от 1500 до 14 000 бактерий вдыхаются и выдыхаются каждый час. При этом считалось, что эти микроорганизмы являются транзиторными, что дыхательные пути постоянно подвергаются воздействию данных микроорганизмов, но сами бактерии в дыхательных путях не живут на постоянной основе.

Революция в изучении микробиоты легких относится к 2008–2010 гг., когда стали развиваться методы идентификации микроорганизмов, не зависящие от культур. В 2010 г. Hilty et al. опубликовали первые результаты секвенирования по отноше-

нию к дыхательным путям здоровых субъектов. Были сделаны следующие фундаментальные выводы: у здоровых людей верхние и нижние дыхательные пути в норме содержат различные сообщества микроорганизмов. Дыхательные пути пациентов с респираторными заболеваниями содержат различные бактериальные сообщества, которые относительно обогащены типом *Proteobacteria* [33].

Особенностью анатомии человека является то, что, когда гортань открыта, никакие дополнительные физические барьеры не разделяют альвеолы от микробной экосистемы глотки. Линейное расстояние от ноздрей до альвеол составляет порядка 0,5 м. При этом внутренняя площадь поверхности легких примерно в 30 раз больше, чем у кожи. В отличие от кишечника, поверхность которого выложена толстым слоем защитной слизи, дыхательные пути производят гораздо меньше слизи и тонкий, селективно бактериостатический слой липидов, богатых поверхностно-активными линиями, альвеол, предотвращающий местный коллапс.

Суммарная микробная нагрузка в микробиоте легкого определяется балансом трех факторов: микробной иммиграцией, микробной элиминацией и относительной скоростью размножения бактерий. Любое изменение микробиоты легкого должно быть связано с некоторой комбинацией этих трех факторов. У здоровых людей микробиота легкого определяется в основном балансом иммиграции и элиминации с относительно небольшим вкладом от дифференциального коэффициента воспроизводства его членов [34].

Основными маршрутами микробной иммиграции в легкие являются микроаспирация, вдыхание воздуха и прямая дисперсия вдоль поверхностей слизистой оболочки. Из них микроаспирация, вероятно, является доминирующим маршрутом иммиграции. Исследователи, изучавшие микроаспирацию, с уверенностью пишут, что микроаспирация «обычно происходит среди здоровых молодых людей во время сна... количество аспирированного порядка, вероятно, содержит бактериальные организмы в физиологически значимых количествах» [35]. Таким образом, даже в норме постоянно наблюдается бактериальная контаминация нижних дыхательных путей.

Устранение микроорганизмов из легких является активным и непрерывным процессом. В основе его мукоцилиарный эскалатор, который состоит из ресничных эпителиальных клеток для посто-

янного движения микроорганизмов вместе с тонким слоем слизи. Даже при отсутствии инфекции здоровые люди кашляют примерно один раз в час, стимулируя продвижение бактерий в глотку, где они либо проглатываются, либо отхаркиваются. Кроме того, легкие и дыхательные пути обладают разнообразным арсеналом врожденной и адаптивной иммунной защиты, которые избирательно распознают некоторые микроорганизмы, вызывая их гибель или тормозя размножение. Доказано, что содержание иммунных клеток в легких связано с особенностями микробиота [36].

Местные условия, лимитирующие рост микроорганизмов в дыхательных путях, являются гетерогенными. Значительные региональные различия можно обнаружить в пределах здорового легкого: кислородное напряжение, рН, относительная перфузия крови, относительная альвеолярная вентиляция, температура, структура эпителиальных клеток, осаждение вдыхаемых частиц, число и структура иммунокомпетентных клеток [37].

В утробе легкие заполнены амниотической жидкостью, которая, как считается, не содержит бактерий. Однако бактериальная ДНК была обнаружена в амниотической жидкости и плацентарных образцах [38]. Таксономическое распределение обнаруженных бактерий более похоже на полость рта, чем на другие участки тела. Между тем на сегодняшний день ни одно исследование не подтвердило жизнеспособность плацентарной микробиоты, а клиническая значимость этого открытия не определена.

Сразу же после родов микробиота дыхательных путей новорожденного напоминает его мать. Микробиота новорожденных относительно однородна по всем участкам дыхательных путей, но очень быстро (в течение дней и недель) дифференцируется в сообщества, специфичные для верхних и нижних дыхательных путей. Примерно до трех лет микробиота верхних дыхательных путей похожа на кишечную, после чего она приобретает относительную специфичность. Исследования формирования микробиоты нижних дыхательных путей не проводились.

В легких взрослого человека наиболее многочисленными являются представители *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Достаточно широко представлены *Prevotella*, *Veillonella* и *Streptococcus*. Микробиота легкого более похожа на таковую полости рта (сообщества первичного источника), чем на другие участки тела. В нескольких работах сообщается, что здоровые легкие обогащены *Tropheryma*

whipplei относительно рта. Однако этот микроорганизм составляет всего около 1% микробного сообщества легких, поэтому непонятно, лежит ли в основе феномена его репродукция или селекция. Показано, что микробиота дыхательных путей изменяется количественно и качественно в течение суток; вероятно, при этом решающую роль имеют ночная аспирация и пищеводный рефлюкс [39].

Считается, что в пределах здоровых легких имеется незначительная вариация количественного и качественного состава микроорганизмов. При многих патологических состояниях степень разнообразия бактериальной флоры, как правило, возрастает. При этом считается, что в основе данного феномена в первую очередь лежит миграция микроорганизмов [40].

Не определено, отличается ли микробиота легких здоровых людей по географическому признаку. В исследовании, посвященном анализу микробиоты легких у здоровых субъектов из восьми городов США, не было обнаружено признаков географической кластеризации. Более того, микробиота легких здоровых испытуемых из США была похожа на таковую из Великобритании [41]. Между тем отметим, что для микробиоты кишечника характерно большое географическое разнообразие. Пока непонятно, связано ли отсутствие географической специфичности микробиоты легких с ограниченным числом проведенных исследований или же с существованием специфических механизмов, регулирующих качественный и количественный состав микроорганизмов.

Физиологическая роль микробиоты легких непонятна, только предстоит изучение ее функции. Однако уже сейчас описано изменение микробных сообществ при целом ряде респираторных заболеваний. Можно надеяться на то, что дальнейшие исследования позволят более детально изучить роль микроорганизмов в регуляции функций дыхательных путей в норме и при патологии.

Микробиота глаз

Поверхность глаза, состоящая из роговицы и конъюнктивы, колонизируется обширным, разнообразным микробным сообществом. Молекулярные методы, такие, как секвенирование 16S

рРНК, позволили получить более полную и точную идентификацию видового состава микробиоты поверхности глаза по сравнению с традиционными методами, основанными на культуре клеток. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что нормальная микробиота играет защитную иммунологическую роль в предотвращении распространения патогенных микроорганизмов, и поэтому изменения в гомеостатической микробиоте могут быть связаны с офтальмологической патологией [42].

Микробиота окулярной поверхности относится к резидентным микроорганизмам, которые колонизируют конъюнктиву и роговицу и, что очень важно, исключает веко (микроорганизмы, обнаруженные в веке, считаются частью микробиоты кожи). Поверхность глаз играет роль физического барьера по отношению к внешней среде, а также участвует в иммунных реакциях организма. В то время как эпителий глаз постоянно контактирует с комменсальными бактериями, эпителиальные клетки роговицы и конъюнктивы у здорового человека не контактируют с ними. Эпителиальные клетки распознают и избирательно реагируют на микробные компоненты патогенных бактерий путем продуцирования провоспалительных цитокинов. Отсутствие воспалительного ответа на непатогенные бактерии указывает на уникальный врожденный иммунный ответ эпителия поверхности глаз, который поддерживает колонизацию резидентной микробиоты [43].

Изначально, когда использовались только культуральные методы исследования микробиоты, предполагалось, что на поверхности глаз представлены преимущественно грамотрицательные микроорганизмы, особенно *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*. Кроме того, у здоровых людей в ряде случаев культивировались *Haemophilus* и *Neisseria*, а также грибковые изоляты. Использование методов секвенирования позволило описать до 221 видов бактерий поверхности глаз на одного здорового человека. Бактерии были разделены на 59 различных родов, причем 12 родов были повсеместно распространены среди всех испытуемых. *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Firmicutes* составляли более 87% всех микроорганизмов. По данным другого исследования, 96% микроорганизмов представляли (в порядке убывания): *Pseudomonas*, *Bradyrhizobium*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Brevundimonas*,

Staphylococcus, *Aquabacterium*, *Sphingomonas* и *Streptococcus*. Цианобактерии и бактериоиды у здоровых людей присутствуют в количествах на уровне загрязнений [44].

Микробиота окулярной поверхности может меняться при изменении состояния организма хозяина, факторов внешней среды, а также при офтальмологических заболеваниях. Нарушение поверхности глаза может нарушить врожденную иммунную систему в эпителии роговицы и конъюнктивы и позволить микробным агентам вызвать воспаление глаз. Изменения в микробиоте глазной поверхности связаны с такими состояниями, как синдром сухого глаза, износ контактных линз, кератопротез, прием системных антибиотиков и т.д. Защитная пленка, которая смазывает эпителий глазной поверхности, содержит противомикробные соединения, такие, как лизоцим, лактоферрин, IgA, липокалин и комплемент. Ситуации, влияющие на образование слезной жидкости, могут изменять микробиоту поверхности глаз [45]. Так, некоторые виды бактерий, например, *Bacillus sp.*, *Klebsiella oxytoca*, обнаруживаются только при синдроме сухих глаз [46]. Увеличение количества бактерий на окулярной поверхности коррелирует с уменьшением числа бокаловидных клеток, которые продуцируют муцины. У постоянных носителей контактных линз описано большее число бактерий на поверхности глаз, чем у лиц, не носящих их. Однако при правильном ношении линз не происходит изменения качественного состава микробиоты глаз [47]. Колонизация линз патогенными бактериями, особенно грамотрицательными *Serratia marcescens* и *Haemophilus influenzae*, связана с повышенной вероятностью возникновения кератита.

Применение макролидных и фторхинолоновых антибиотиков как местно, так и системно приводит к значительному увеличению содержания грамположительных микроорганизмов в микробиоте глаз, в первую очередь *Staphylococcus epidermidis*. Эффект более выражен при повторном применении антибиотиков [48]. Описано повышение антибиотикорезистентности микробиоты глаз после инъекционного введения моксифлоксацина [49].

Показана связь изменения количественного и качественного состава микробиоты глаз с офтальмологическими заболеваниями. На поверхности глаза может находиться ряд потенциально патогенных бактерий. Например, послеоперационный инфекционный эндофтальмит представляет собой серьезное, угрожающее

зрению осложнение глазной хирургии, которое включает воспаление глазной поверхности, переднего и заднего отделов глаза, а также смежных структур. Острый послеоперационный эндофтальмит предположительно возникает, когда собственные периокулярные бактерии попадают в стерильные внутриглазные отделы глаза во время операции и вызывают диффузную инфекцию и воспаление. Роль микробиоты окулярной поверхности может быть двоякой при остром эндофтальмите. Во-первых, изменения микробиоты могут влиять на виды микроорганизмов, которые колонизируют глазную поверхность, и тем самым повышать или снижать риск внутриглазной инфекции патогенными бактериями. Во-вторых, знание состава как основной, так и переходной микробиоты окулярной поверхности может помочь в определении наиболее эффективной антибиотикопрофилактики для предотвращения постоперативного острого эндофтальмита [50].

Таким образом, необходимы дальнейшие изучения микробиоты глаз для понимания роли микроорганизма в норме и патологии. Мы надеемся на то, что подобные исследования позволят открыть новые пути профилактики и лечения офтальмологических заболеваний

Микробиота кожи

Кожа – самый большой орган человека, а также орган, наиболее тесно контактирующий с окружающей средой. Несмотря на мощную иммунную систему кожи, на ее поверхности развивается множество различных микробных сообществ. Неспособность правильно контролировать резидентные бактерии приводит ко многим заболеваниям кожи. Недавно было выдвинуто предположение, что микробные сообщества кожи не только сосуществуют, несмотря на иммунную защиту, но фактически изменяют иммунитет [51].

Длительное время микроорганизмы кожи характеризовали по результатам культивирования мазков или смывов с кожи. С появлением ДНК-технологий для обнаружения и идентификации микробных генов стало ясно, что культивируемые бактерии представляют собой лишь небольшую долю от общего количества микроорганизмов, которые взаимодействуют на поверхности кожи. В 2012 г. было проведено секвенирование с 18 участков тела у 240 здоровых добровольцев, которое начало раскрывать сложную

природу микробиоты кожи и невероятное количество изменений в микробных сообществах кожи [52].

Чтобы понять экологию микробных сообществ поверхности кожи и факторы, влияющие на микробиоту кожи, необходимо проанализировать основные элементы, формирующие кожную среду. В литературе кожный барьер чаще всего рассматривается в терминах внешнего слоя эпидермиса. Однако важно понимать, что кожный барьер также состоит из нескольких слоев, лежащих ниже эпидермиса, которые влияют на функцию поверхностных слоев и содержат микроорганизмы. Кроме того, над эпидермисом имеются водный и липидный слои, которые также способствуют формированию бактериальных сообществ. Все слои кожи должны предотвращать инфицирование, попадание вредных веществ, одновременно контролируя потерю воды и питательных веществ [53].

Различия в физических характеристиках кожи с разных участков тела легко наблюдаются даже макроскопически. В некоторых местах, таких, как ладони рук или подошвы ног, кожа сильно ороговевшая и лишена волос; другие участки тонкие и нежные, например веки. Такие участки, как скальп или подмышка, могут поддерживать плотный рост волос. На лице, спине и некоторых других участках в изобилии имеются сальные железы. Эти анатомические различия могут сильно влиять на микробные сообщества, которые обитают на коже. Поведение индивидуума также влияет на поверхностные условия кожи, например, используемая одежда, степень использования моющих средств, условия труда и проживания.

Так, доказано изменение микробиоты кожи спортсменов. Золотистый стафилококк является преобладающим видом для спортсменов, чья деятельность связана с водным фактором, эпидермальный – для неводных видов, у людей, не занимающихся спортом, характерно наличие как золотистого, так и эпидермального стафилококка. У спортсменов, чья деятельность связана с водным фактором, золотистый стафилококк выявляется в 1,5 раза, а эпидермальный стафилококк у неводных видов в 2 раза чаще, чем у людей, не занимающихся спортом. *Malassezia* у спортсменов высевается в 1,3 раза чаще, чем у людей, не занимающихся спортом. У спортсменов, чья деятельность связана с водным фактором, характерно преобладание условно-патогенных микроорганизмов, у неводных видов – представителей нор-

мофлоры кожи. У всех спортсменов выявляются резистентные штаммы *S. aureus* к макролидам и хлорамфениколу, у спортсменов неводных видов – к тетрациклинам. Характерно преобладание *S. aureus* у пловцов, а у ватерполистов и пятиборцев – *S. aureus* и *S. intermedius*. Обсемененность кожи *S. aureus* у пятиборцев выше, чем у пловцов. Наличие MRSA-штаммов характерно только для пятиборцев. *Malassezia* у пятиборцев высевается в 1,7 раза чаще, чем у пловцов, и в 2,4 раза чаще, чем у ватерполистов [54].

В коже существуют как врожденные, так и приобретенные механизмы иммунной защиты. Кератиноциты являются первым активным участником иммунного ответа в коже. Эти эпителиальные клетки экспрессируют ряд рецепторов, которые распознают микроорганизмы путем распознавания консервативных молекулярных объектов, таких, как липопротеины, нуклеиновые кислоты, компоненты клеточной стенки и жгутики. Также кератиноциты экспрессируют ряд антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов. В эпидермисе обнаружены клетки Лангерганса, специфическое подмножество дендритных клеток. Кроме того, внутри и под эпидермисом можно обнаружить дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, естественные киллеры клетки и различные Т-клетки [55].

Таким образом, важно признать, что, в отличие от всех других рассмотренных выше областей, микробиота кожи формируется под влиянием наибольшего разнообразия переменных, которые влияют на ее характеристики. Можно представить кожу как плавающий котел разных микросообществ, который постоянно меняется под влиянием внешнего мира, иммунной системы хозяина и взаимодействия с соседними участками. Учитывая огромное разнообразие участков кожи с различными физическими и химическими особенностями, логично предсказать, что каждый из них будет поддерживать очень разные популяции микроорганизмов.

Необходимо отметить, что развитие представлений о микробиоте кожи тесно было связано с развитием методов культивирования, а в дальнейшем – с появлением методов секвенирования. Результаты методов секвенирования и культивирования не идентичны. Методы секвенирования ДНК могут обнаруживать микроорганизмы, которые не могут быть культивированы. Это может быть частично обусловлено тем, что многие из бактерий, обнаруженных на поверхности кожи методами секвенирования,

были убиты за счет антимикробного действия кожи. Отдельно стоит проблема о вирусах, которые могут потенциально обитать в коже человека. Так как не разработаны методы их культивирования, вопрос о наличии или отсутствии резидентных вирусов на коже остается открытым.

В настоящее время известно не менее 12 видов микроорганизмов, обитающих на коже. Большинство идентифицированных родов – *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus*. Преобладание тех или иных бактерий сильно зависит от характеристик соответствующего участка. Например, в сальных участках на лице преобладают *Propionibacterium* и *Staphylococcus*. Во влажных местах (например, подмышка) преобладают *Corynebacterium*, хотя также присутствуют *Staphylococcus*. В сухих местах смешанные популяции β -*Proteobacteria* и *Flavobacteriales* являются частью резидентной микробиоты [56].

Наиболее многочисленными резидентными группами микроорганизмов кожи являются пропионовые бактерии, стафилококки и дрожжи рода *Malassezia*. Баланс этих микроорганизмов на коже является условием благополучия данной экосистемы, тогда как отклонение от нормы носительства ведет как к развитию различных кожных заболеваний, так и манифестации болезней, исходно протекавших субклинически. Изменение баланса нормофлоры ассоциировано с развитием кожных заболеваний. Показано, что само по себе носительство кожной нормофлоры, в частности *Malassezia*, обеспечивает защиту человека от оппортунистических микроорганизмов за счет выделения антагонистических субстанций [57].

Род *Malassezia* относится к классу *Hymenomycetes* (или *Tremellales*), семейству *Filobasidium uniguttulatum*, типу *Basidiomycota* и царству грибов. Дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* являются типичным представителем нормофлоры и единственными грибковыми комменсалами кожи человека. Численность липофильных грибов *Malassezia* увеличивается на участках кожи, богатых сальными железами, в частности на верхней части туловища, и соответствует в среднем 104–105 клеткам на КОЕ/см². Основной контингент носителей *Malassezia* – это взрослые от 18 до 48 лет, а у здоровых людей старше 48 лет дрожжи рода *Malassezia* встречаются значительно реже (в 33% случаев) [58]. При определенных условиях под влиянием эндогенных и экзогенных факторов грибы рода *Malassezia* могут пе-

реходить из дрожжевой в патогенную мицелиальную форму, что приводит к развитию соответствующих воспалительных процессов в коже. Росту и переходу в патогенную форму способствуют высокая температура среды, влажность и изменение рН кожи в щелочную среду, поэтому массовые заболевания наблюдаются в летние месяцы в средней полосе и тропических странах [59]. Клетки *Malassezia* устойчивы к фагоцитозу. По-видимому, это происходит благодаря выработке азелаиновой кислоты и наличию липидной оболочки. Показана *in vitro* способность клеток *Malassezia* подавлять экскрецию воспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферийной крови. Отмечена взаимосвязь между содержанием липидов в среде культивирования *Malassezia* и способностью подавлять выход цитокинов [60].

Естественным местом обитания стафилококков на коже являются придатки кожи: волосяные фолликулы, апокринные потовые и сальные железы. Стафилококк относится к роду грамположительных факультативно-анаэробных бактерий, к семейству *Micrococcaceae*. В роду различают более 20 видов стафилококков, среди которых наиболее часто встречающимися на коже являются *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*. Стафилококки являются широко распространенными микроорганизмами, населяющими кожу человека, среди которых есть как представители нормальной микрофлоры человека – *Staphylococcus epidermidis*, так и условно-патогенные – *Staphylococcus aureus*. *S. epidermidis* производит пептиды, токсичные для других организмов, например, *S. aureus* и стрептококков группы А [61].

Трансформация сапрофитирующих кокков в патогенные может приводить к развитию заболеваний кожи. Предрасполагающими факторами со стороны макроорганизма являются большие физические нагрузки (например, тренировки), декомпенсированное утомление, нейроэндокринные и иммунные нарушения, несбалансированное питание, стресс. В свою очередь, под влиянием воды плавательных бассейнов может происходить изменение основных показателей барьерной функции кожи, таких, как рН, гидратантность, содержание липидов, что приводит к образованию «входных ворот» инфекции. Золотистый стафилококк распространяется путем прямого контакта между людьми и непрямого контакта через зараженные предметы, например, через спортивные снаряды. По данным центра по контролю и профилактике заболеваний США, от 25 до 30% населения являются

носителями *S. aureus*, а 1% – носителями MRSA (метицилен-резистентные штаммы) [62]. Эти штаммы, появившиеся вскоре после внедрения в практику антибиотика пенициллинового ряда – метицилина (российский аналог: оксациллин), считаются наиболее патогенными среди стафилококков. Долгое время MRSA считались исключительно внутрибольничной инфекцией. Однако активность MRSA как разновидности стафилококковой инфекции становится в последнее время эпидемиологически значимой в популяции [63].

Между микроорганизмами, обитающими на коже, наблюдаются сложные взаимодействия как между собой, так с окружающей средой и организмом хозяина. Так, *S. epidermidis* синтезирует пептиды, которые проявляют избирательное противомикробное действие против кожных патогенов, таких, как *S. aureus* и стрептококки группы А. Распределение различных штаммов *Propionibacterium* значительно отличается на коже здоровых добровольцев по сравнению с кожей больных акне, что указывает на возможную связь между бактериальными штаммами. Некоторые штаммы – *Staphylococcus*, *Pseudomonas* и *Propionibacterium* – продуцируют фаги. Однако пока неясно, в какой степени бактериофаги влияют на микробиоту кожи. Доказано, что фаги уменьшают микробную колонизацию и патологию независимо от хозяина [64].

Большинство исследований взаимодействия бактерий с грибами посвящены *Candida albicans*, дрожжами, которые являются обычными в микробиоте человека, но которые также могут вызывать некоторые заболевания. Смешанные сообщества обладают вирулентными и резистентными свойствами, значительно отличающимися от свойств сообществ отдельных видов. Например, биопленки, содержащие *S. epidermidis* и *C. albicans*, значительно более устойчивы к антимикробным препаратам, чем биопленки, содержащие один микроорганизм. С другой стороны, образование биопленки *Pseudomonas aeruginosa* приводит к гибели грибковой клетки [65].

Следует помнить, что комменсальные микроорганизмы, обитающие на коже, могут стать патогенами, поэтому ни один микроорганизм не может считаться полезным. Наиболее изученными примерами являются *S. epidermidis* и *C. albicans*. Другие менее понятны, например, *M. restricta* и *M. globosa*. Но как комменсал становится патогеном? Ответ на данный вопрос еще

предстоит только дать. Вероятнее всего, в основе такой трансформации лежит сложное взаимодействие организма хозяина, окружающей среды и микробиоты кожи. Понимание этих механизмов, будем надеяться, позволит более эффективно заниматься профилактикой, диагностикой и лечением заболеваний кожи в будущем.

Заключение

Исследования последних лет существенно продвинули нас в понимании роли микроорганизмов в жизнедеятельности организма хозяина. Использование методов секвенирования, не зависящих от культуры клеток, позволили выделить бактерии, которые раньше не определялись. Стали понятны сложные взаимоотношения не только микроорганизмов с организмом, но и между самими микроорганизмами. Нормофлора участвует в обменных процессах организма хозяина, оказывает иммуномодулирующее воздействие, участвует в регуляции витаминов, гормонов и других биологически активных веществ. С другой стороны, нормофлора является частью сложной системы защиты от патологических организмов. Факторы внешней среды, стиль поведения организма хозяина (включая питание, физическую активность и т.д.) влияют на количественный и качественный состав микробиоты различных локусов организма. Непонятно, каким образом осуществляется взаимодействие бактерий, обитающих в различных участках человеческого организма: имеется ли простое физическое (пространственное) распространение, или же это процесс более сложный, опосредованный иммунной системой.

Получены убедительные доказательства участия микробиоты не только в процессах функционирования организма хозяина в норме, но и при развитии большого числа патологий. При этом остается открытым вопрос: являются ли изменения в количественном и/или качественном составе микроорганизмов предшествующими патологическим изменениям или же они следуют за развитием патогенеза основного заболевания? Однако в любом случае известно, что изменения микробиоты ухудшают тяжесть течения основного заболевания. Стали появляться исследования, показывающие, что введение препаратов нормофлоры позволяет существенным образом изменить состояние в положительную сторону. Однако из-за сложных систем взаимодействия микро- и макроорганизмов данный эф-

фekt достижим не всегда. Остаются вопросы о длительности проводимой терапии, подбора индивидуальной дозировки препаратов. Это заставляет ряд авторов сомневаться в реальной эффективности про- и пребиотических препаратов. Однако, с нашей точки зрения, стратегия и тактика назначения подобного лечения должны стать достижениями медицины XXI в. Это позволит существенным образом изменить наши представления о лечении и профилактике целого ряда заболеваний. Возможно, что ряд нозологий, которые сейчас считаются неизлечимыми, удастся скорректировать с использованием микробиотических препаратов. Наши знания о микробиоте могут также расширить возможности ранней диагностики целого ряда заболеваний. Все это в целом позволяет надеяться, что в будущем изучение микробных сообществ организма человека позволит продлить длительность и улучшить качество жизни людей.

Не стоит также забывать о том, что медицинские вмешательства по пересадке микробиоты уже стали реальностью. Пока что, с наших позиций, они больше представляются как экспериментальные и коммерческие. Но не исключено, что в ближайшем будущем подобные манипуляции станут рутинными, имеющими строгие показания и противопоказания и в конечном итоге направленными на улучшение состояния пациента или профилактику развития определенных нозологий.

В любом случае не следует рассматривать микроорганизмы, обитающие в различных локусах организма хозяина, как пассивных участников системы. С функциональной точки зрения их можно оценивать как еще один орган человека. По различным оценкам масса этого органа может достигать нескольких килограммов, а генетическое разнообразие в сотни раз больше генома человека. Изучение функции этого органа в норме и патологии – актуальная задача медицины настоящего и будущего.

Список литературы

1. *Lederberg J.* ‘Ome sweet, ‘omicsa genealogical treasury of words // *The Scientist*. 2001. Apr. 2
2. *Jason L.-P., Galeb A.-A., Curtis H.* The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016; 8: 51. Published online 2016. Apr. 27. DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y.
3. *Thursby E., Juge N.* Introduction to the human gut microbiota//*Biochem. J.* 2017. Jun 1; 474(11): 1823–1836. Published online 2017. May 16. DOI: 10.1042/BCJ20160510.
4. *Claesson M.J., Cusack S., O’Sullivan O., et al.* Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011. V.108 (Suppl.1), 4586–4591. DOI: 10.1073 / pnas.1000097107.
5. *Biagi E., Candela M., Turroni S., et al.* Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity // *Pharmacol. Res.* 2013. V. 69. 11–20. DOI: 10.1016 / j.phrs.2012.10.005.
6. *Li H., Limenitakis J.P., Fuhrer T., et al.* The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. 8292. DOI: 10.1038 / ncomms9292.
7. *Hooper L.V. and Macpherson A.J.* Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. V. 10. 159–169. DOI: 10.1038/nri2710.
8. *Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I.* Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine // *Cell.* 2006. V. 124. 837–848. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
9. *Zoetendal E.G., Raes J., van den Bogert B., et al.* The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates // *ISME J.* 2012. V. 6. 1415–1426. DOI: 10.1038/ismej.2011.212.
10. *Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., et al.* Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations // *Nature.* 2016. V. 529. 212–215. DOI: 10.1038/nature16504.
11. *Tailford L.E., Owen C.D., Walshaw J., et al.* Discovery of intramolecular trans-sialidases in human gut microbiota suggests novel mechanisms of mucosal adaptation // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. 7624. DOI: 10.1038/ncomms8624.
12. *Glenwright A.J., Pothula K.R., Bhamidimarri S.P., et al.* Structural basis for nutrient acquisition by dominant members of the human gut microbiota // *Nature.* 2017. V. 541. 407–411. DOI: 10.1038/nature20828.
13. *Larsson J.M.H., Karlsson H., Crespo J.G., et al.* Altered o-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011. V. 17. 2299–2307. DOI: 10.1002/ibd.21625.

14. Carbonero F., Benefiel A.C., Alizadeh-Ghamsari A.H., et al. Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease // *Front Physiol.* 2012. V. 3. 448. DOI: 10.3389/fphys.2012.00448.

15. Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B., Bajaj J.S. Bile acids and the gut microbiome // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014. V. 30. 332–338. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000057.

16. Suzuki K., Meek B., Doi Y., et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2004. V. 101. 1981–1986. DOI: 10.1073/pnas.0307317101.

17. Nagai M., Obata Y., Takahashi D., Hase K. Fine-tuning of the mucosal barrier and metabolic systems using the diet-microbial metabolite axis // *Int. Immunopharmacol.* 2016. V. 37 79–86. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.001.

18. Palau-Rodriguez M., Tulipani S., Isabel Queipo-Ortuño M., Urpi-Sarda M., Tinahones F.J. and Andres-Lacueva C. Metabolomic insights into the intricate gut microbial-host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes // *Front Microbiol.* 2015. V. 6. 1151. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01151/

19. Lopez-Siles M., et al. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics // *ISME J.* 2017. DOI: 10.1038/ismej.2016.176.

20. Jandhyala S.M. Role of the normal gut microbiota//*World J. Gastroenterol.* 2015. V. 21. 8787–8803. DOI:10.3748/wjg.v21.i29.8787.

21. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell.* 2004; 118(2):229–241. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002.

22. Samuel B.S., Shaito A., Motoike T., et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008;105(43):16767–16772. DOI: 10.1073/pnas.0808567105.

23. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., et al. Host-gut microbiota metabolic interactions // *Science.* 2012;336(6086):1262–1267. DOI: 10.1126/science.1223813.

24. Brubaker L., Wolfe A.J. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders // *Ann. Transl. Med.* 2017. Jan;5(2):34. DOI: 10.21037/atm.2016.11.62.

25. Brubaker L., Wolfe A.J. The Female Urinary Microbiota/Microbiome: Clinical and Research Implications // *Rambam Maimonides Med J.* 2017 Apr 28;8(2). DOI: 10.5041/RMMJ.10292.

26. Thomas-White K.J., Hilt E.E., Fok C. et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota // *Int. Urogynecol J.* 2016; 27:723–33. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2847-x>.

27. *Thomas-White K.J., Kliethermes S., Rickey L. et al.* Evaluation of the urinary microbiota of women with uncomplicated stress urinary incontinence // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;216:55.e1–55.e16.
28. *Pearce M.M., Hilt E.E., Rosenfeld A.B. et al.* The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence // *MBio.* 2014;5:e01283–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01283-14>.
29. *Aroutcheva A., Gariti D., Simon M. et al.* Defense factors of vaginal lactobacilli // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001;185:375–9. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.115867>.
30. *Hyman R.W., Herndon C.N., Hiang H. et al.* The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in-vitro fertilization embryo transfer // *J. Assist. Repr. Genet.* 2012. V. 29(2): 105–15.
31. *Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Долдырева М.Н.* Микробиот человека // *Вестник РГМУ.* 2017. № 2. С. 5–13.
32. *Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B.* The Microbiome and the Respiratory Tract // *Annu Rev. Physiol.* 2016. Feb. 10; 78: 481–504. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
33. *Hilty M., Burke C., Pedro H. et al.* Disordered microbial communities in asthmatic airways // *PLOS ONE.* 2010;5:e8578.
34. *Venkataraman A., Bassis C.M., Beck J.M. et al.* Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome // *MBio.* 2015;6:e02284–14.
35. *Gleeson K., Eggle D.F., Maxwell S.L.* Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest.* 1997;111:1266–72.
36. *Segal L.N., Alekseyenko A.V., Clemente J.C. et al.* Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome.* 2013;1:19.
37. *West J.B.* Regional differences in the lung. *Chest.* 1978;74:426–37.
38. *Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al.* The placenta harbors a unique microbiome // *Sci Transl. Med.* 2014;6:237ra65.
39. *Sullivan C.E., Murphy E., Kozar L.F., Phillipson E.A.* Waking and ventilatory responses to laryngeal stimulation in sleeping dogs // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1978;45:681–89.
40. *Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K. et al.* Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD // *PLOS ONE.* 2011;6:e16384.
41. *Morris A., Beck J.M., Schloss P.D. et al.* Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2013; 187:1067–75.
42. *Lu L.J., Liu J.* Human Microbiota and Ophthalmic Disease // *Yale J. Biol. Med.* 2016. Sep.; 89(3): 325–330.
43. *Ueta M., Kinoshita S.* Innate immunity of the ocular surface // *Brain Res. Bull.* 2010; 81:219–228.

44. *Dong B.J., Iovieno A., Bates B. et al.* Diversity of Bacteria at Healthy Human Conjunctiva // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(8):5408–5413.

45. *Lee S.H., Jung J.Y., Kim J.C.* Comparative Ocular Microbial Communities in Humans with and without Blepharitis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(9):5585–5593.

46. *Graham J.E.* et al. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007;8:5616–5623.

47. *Larkin L.J.* Quantitative Alterations of the Commensal Eye Bacteria in Contact Lens Wear. *Eye (Lond)*. 1991;5(Pt 1):70–74

48. *Dave S.B., Toma H.S., Kim S.J.* Changes in ocular flora in eyes exposed to ophthalmic antibiotics // *Ophthalmol.* 2013;120:937–941.

49. *Yin V.T.* et al. Antibiotic resistance of ocular surface flora with repeated use of a topical antibiotic after intravitreal injection // *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:456–461.

50. *Gower E.W., Lindsley K., Nanji A.A. et al.* Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD006364.

51. *Sanford J.A., Richard L.* Functions of the skin microbiota in health and disease // *Gallo Semin Immunol.* 2013. Nov. 30; 25(5): 370–377. DOI: 10.1016/j.smim.2013.09.005.

52. Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature.* 2012;486:207–14.

53. *Elias P.M.* Stratum corneum defensive functions: an integrated view // *J. Invest. Dermatol.* 2005;125:183–200.

54. *Заборова В.А., Арзуманян В.Г., Гуревич К.Г. и др.* Видовое разнообразие стафилококковой микрофлоры у спортсменов водных видов спорта // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* 2011. Т. 151. № 6. С. 685–688.

55. *Nestle F.O., Di Meglio P., Qin J.Z., Nickoloff B.J.* Skin immune sentinels in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2009;9:679–91.

56. *Grice E.A. et al.* Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome // *Science.* 2009;324:1190–1192.

57. *Арзуманян В.Г., Сергеев А.Ю., Шелемех О.В. и др.* Антагонистическая активность дрожжей *Malassezia* spp. к другим клинически значимым родам дрожжей // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* 2009. Т. 147. № 9. С. 298–303.

58. *Арзуманян В.Г.* Дрожжи рода *Malassezia*: таксономия, идентификация, значение в экологии и патологии человека // *Новое в систематике и номенклатуре грибов* / Ред. Ю.Т. Дьяков, Ю.В. Сергеев. М. 2003. С.458–492.

59. *Batra R., Boekhout T., Gucho E.* *Malassezia* Baillon, emerging clinical yeasts // *FEMS Yeast Res.* 2005. V. 5. № 12. P. 1101–1113.

60. *Kesavan S., Holland K.T., Cunliffe W.J., Ingham E.* The effects of de-lipidisation on the immunomodulatory activity of *Malassezia* species // *I. Invest. Dermatol.* V. 108. P. 389.
61. *Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L.* Staphylococcus epidermidis functions as a component of the skin innate immune system by inhibiting the pathogen Group A Streptococcus // *J. Invest. Dermatol.* 2007. V.1 27. P. 131.
62. Statement on questions and answers about methicillin-resistant Staphylococcus aureus in schools. Centers for Disease Control and Prevention Web site. <http://www.cdc.gov/Features/MRSAinSchools.html>. Accessed October 13, 2008.
63. *Simons H., Alcibes P.* A model for surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus // *Public Health Reports.* 2008. V. 123. № 1. P. 21–9.
64. *Marinelli L.J. et al.* Propionibacterium acnes bacteriophages display limited genetic diversity and broad killing activity against bacterial skin isolates // *mBio.* 2012;3.
65. *Bandara H.M. et al.* Pseudomonas aeruginosa inhibits invitro Candida biofilm development // *BMC microbiol.* 2010;10:125.

Научный доклад

Е.Л. Никонов, К.Г. Гуревич

**Микробиота различных
локусов организма**

Формат 60 x 84/16
Гарнитура Таймс
Усл. печ. л. 2,2. Усл. изд. л. 1,6
Тираж 20 экз.

Издатель – Российская академия наук

Подготовлено к печати
Управлением научно-издательской деятельности РАН

Отпечатано на оборудовании Управления делами РАН

Издано в авторской редакции

Издается в соответствии с распоряжением
президиума Российской академии наук
от 24 октября 2017 г. №10106-765,
распространяется бесплатно.