

► ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА

Еще в 400 г. до н.э. Гиппократ отмечал, что «смерть начинается в кишечнике». Сегодня мы начинаем понимать всю глубину этой мысли, опираясь на недавно полученные знания о микробиоме. И действительно, не только смерть, но и жизнь, а также здоровье человека находятся во взаимосвязи с невероятным объемом микроорганизмов, сопровождающих нас на протяжении всего нашего пути...

Микробы составляют 70% всей биологической массы на планете Земля!

Из всего этого гигантского объема биомассы микробов, только часть способна колонизировать и жить внутри и на поверхности человеческого тела. По сути, человеческий организм и микробы, проживающие в нем, формируют единое целое – то, что еще в середине XX века было названо суперорганизм. Количество микробов, проживающих в организме человека, в 10–100 раз превышает количество собственных клеток самого человека. Это 10^{15} (квадриллион, т.е. миллион миллиардов) бактерий в сравнении с «всего» 10^{13} – 10^{14} (10–100 триллионов) человеческих клеток.

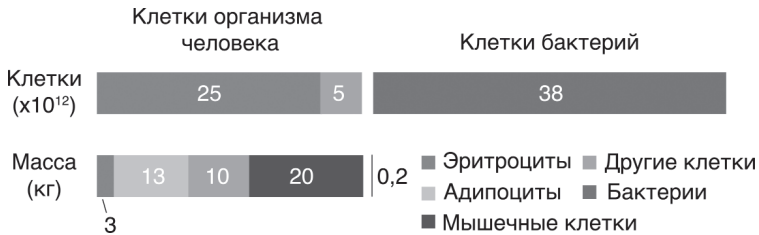


Рис. 1

Суммарная биологическая масса этих бактерий внутри и на поверхностях тела человека колеблется в районе 1–1,5 кг.

Подчеркнем, что кодирующая способность генов микробов внутри нашего тела превышает кодирующую способность нашего собственного генома. То есть внутри нас — гораздо более сложный компьютер, чем мы сами. Человек, кстати, совсем недавний обитатель планеты Земля. Да, человечество прирастает в среднем по одному проценту ежегодно в последние годы. Но ведь первые три миллиарда лет существования Земли ее обитателями были только микробы, и именно они формировали экологию и биологический слой этой планеты. Вспомним, что на поверхности юной Земли практически не было кислорода. Тогда бактерии, для которых кислород был губителен (анаэробы), более свободно проживали на Земле. И лишь появление фотосинтеза, а именно растений, продуцирующих кислород, привело к тому, что атмосфера этой планеты начала насыщаться кислородом. Из-за этого бактерии-анаэробы были вынуждены «спрятаться» от кислорода внутри более сложных многоклеточных организмов, то есть внутри животных и человека. Получается, что

с точки зрения биологии, любой многоклеточный организм — это всего лишь убежище для анаэробных микробов, позволяющее избежать повреждающего действия кислорода.

Почему люди, изучающие возбудителей опасных инфекций, настолько увлечены этим непростым делом? Почему однажды увидев бактериальную клетку в окуляр микроскопа, они никогда не перестают представлять этот чудесный микромир?

Дело в том, что именно в нем таятся ответы на вопросы жизни и смерти, этот мир гораздо сложнее, чем кажется сначала. Он устроен даже сложнее, чем человеческий мир. Микроорганизмы успешно существовали до появления человека, и вероятно переживут и современную эру людей.

Писатели-фантасты не раз обращались к теме микробов, стоит вспомнить, к примеру, Герберта Уэллса, который в своем романе «Война миров» описал вторжение инопланетных завоевателей на нашу планету и предложил элегантную причину их поражения. Победу тогда одержали не люди, а микроорганизмы, населявшие Землю. Те микроорганизмы, которые успешно сосуществовали с людьми, смогли эффективно уничтожить инопланетных существ, как сказали бы сейчас, не имеющих иммунитета к этим микробам.

А в 2020 году нашу планету захватил новый вирус, продемонстрировав человечеству, обладающему короткой памятью, что такое настоящая пандемия... Мне как врачу-инфекционисту пришлось стать непосредственным участником этих событий и сделать немало собственных выводов о природе этой инфекции.

Одним из моих личных стимулов к изучению мира микробов стала книга «Охотники за микробами», написанная Полем де Крюи еще в начале XX века. Переведенная на русский язык в 1927 году, она стала проводником в мир науки для многих ребят, вдохновляя их на самое интересное занятие в жизни — изучать мир по другую сторону микроскопа. И когда в юношеском возрасте я представлял таинственную работу микробиолога, я не мог вообразить, что пройдут годы, и я буду работать в Центре изучения микробов, воспаления и рака на 68-й улице вдоль Йорк-авеню на Манхэттене в Нью-Йорке, рядом с Рокфеллеровским университетом, в нескольких шагах от того места, где за сто лет до меня работал сам Поль де Крюи. Кстати, по четвергам, именно в Рокфеллеровском университете для ученых, в том числе из соседних учреждений (центра Слоуна-Кеттеринга и Корнелльского университета), проводили социальные вечера с напитками, гуакамоле и, главное, невероятно живым общением с лучшими умами мира, в расслабленной обстановке. Это было тем местом, где действующий и, возможно, будущий Нобелевские лауреаты из разных областей науки могли, не стесняясь в выражениях, горячо подискутировать.

Многим из нас подсознательно хочется достичь бессмертия. И пока оно невозможно физически, люди многие тысячелетия пробуют запечатлеть свое бессмертие в нематериальных достижениях. Для этого пишутся книги и создаются произведения искусства, а спортсмены бьют рекорды. Но самый лучший метод придать нашей короткой жизни каплю

бессмертия — это совершать научные открытия, те, что улучшают жизнь людей и помогают победить болезни. Во многом поэтому, филантропы все больше поддерживают изучение биомедицинских направлений, примером чего является Институт изучения микробиома при Чикагском университете, который возглавил один из величайших ученых современности, профессор Эрик Памер. Сам же институт был создан на деньги семьи Дючуссуа, а именно на 100 миллионов долларов, которые передали на науку Дженнет и Крейг Дючуссуа, продолжатели династии бизнесменов из Чикаго. Сам же основатель Ричард Дючуссуа, ветеран Второй Мировой войны, отметивший свое 100-летие в 1921 году, героически сражался в пяти военных кампаниях, включая высадку в Нормандии, командовал танковым батальоном. Таким образом, достойная жизнь достойного человека привела к созданию целого научного института. Другим интересным подобным примером является Мортимер Цукерман, в здании, носящем имя которого, мне посчастливилось поработать в Нью-Йорке. Мортимер Цукерман, известный медиамагнат, направил опять же 100 миллионов долларов на создание научного центра по изучению рака на базе Мемориального центра Слоуна-Кеттеринга в 2006 году. Как это мудро, понимать, что огромное состояние не заберешь с собой в могилу, а избыток денег — это не всегда залог счастья для потомков, а часто наоборот — необоснованные риски.

Кстати, автором предисловия к советскому изданию книги Поля де Крюи был Лев Александрович Зильбер, великий вирусолог, создатель советской школы

вирусологии. И опять же, здесь прослеживаются чудесным образом выстроенные связи и сочетания судеб. Лев Зильбер — старший брат писателя Вениамина Каверина, автора «Двух капитанов», был женат на Зинаиде Виссарионовне Ермольевой, создательнице советского пенициллина, человеку который заслуживал Нобелевской премии не менее Александра Флеминга... И вдогонку к этим сочетаниям — страшные изломанные судьбы великих людей, годы тюремного заключения Л.А. Зильбера, где, кстати, он продолжал свои опыты, обобщал и записывал полученные данные, которые впоследствии стали одной из основных концепций развития рака, так называемой вирусной концепцией онкогенеза. В очередной раз замечено, как великие умы тянутся друг к другу и как при этом серые бездарности не могут принять своей ущербности на фоне этих великих умов. Заинтересованные этой темой могут обратиться к прекрасному роману о науке и жизни «Открытая книга» Вениамина Каверина.

Что касается интереса в мире к изучению микробиома, то по данным журнала *Nature*, только за последние десять лет на исследования микробиома было потрачено более 1,7 миллиардов долларов. Микробиом, объединяя все микроорганизмы внутри нас, уже признается «отдельным органом нашего тела», влияющим как на здоровье и долголетие, так и на развитие заболеваний.

Какие яркие примеры из самых разных отраслей медицины знает наука? В одном из исследований в области онкологии обнаружилось, что у больных меланомой эффективность лечения новыми препаратами зависела

именно от разнообразия их кишечного микробиома. При пересадке кишечного микробиома от мышей с ожирением «стройным» особям последние начинают набирать вес — при том же самом рационе и двигательном режиме. В другом эксперименте на животных — пересадка бактерий из кишечного микробиома бегунов на длинные дистанции, марафонцев, в организмы животных (мышек) после успешного завершения забега позволила увеличить у подопытных продолжительность бега.

А теперь представьте себе, что появились бы новые эффективные лекарства, решающие проблему избыточного веса, — что можно привести себя в идеальную физическую форму без изнуряющих тренировок только с помощью «микробного коктейля»? Как вы думаете, сколько будут стоить такие препараты?

Можно и не смотреть в будущее. Уже сейчас микробиом применяется для лечения болезней. Рецидивы опасной и распространенной инфекции *Clostridioides difficile*, вызывающей тяжелые повреждения кишечника, по ведущим мировым протоколам лечатся пересадкой кишечного микробиома от здорового донора! И в мире уже есть десятки тысяч людей, выживших только благодаря этой эффективной процедуре.

Миллиарды долларов сегодня вкладываются инвесторами в науку о микробиоме. Именно с ее помощью стараются отыскать новые лекарства, ключ к долголетию и даже «коктейль бессмертия». Такие инвесторы, как Марк Цукерберг, Билл Гейтс, Марк Бениофф вложили огромные средства в стартапы в области микробиома. Разрабатываемые препараты на основе микробов позволят сделать прорыв в лечении аутизма,

депрессии, болезни Паркинсона и многих других заболеваний.

Именно о микробиоме эта книга, о том, что представляют собой микробы внутри нас, как они взаимодействуют с нами, какие общества у них существуют, а также как нам жить с ними в дружбе и согласии. Мы поговорим о будущем микробной медицины, которое уже становится настоящим. Посмотрим на наше тело глазами микробов внутри нас, то есть изучим себя С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ МИКРОБА ВНУТРИ НАС.

БОМБА С ЧАСОВЫМ МЕХАНИЗМОМ У НАС В ЖИВОТЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ (БОТУЛИЗМ)

Ботулизм — это смертельно опасное нейропаралитическое заболевание, вызываемое токсином бактерии *Clostridium botulinum*. Классические пути передачи основаны на употреблении в пищу продуктов, зараженных этим токсином (консервы, закатки, сушеная рыба), а также попадании бактерии или токсина на открытые раны (раневой ботулизм). Эти пути заражения хорошо вписываются в концепцию того, что инфекции — это нечто опасное из внешнего мира, вызывающее болезнь при попадании внутрь нашего организма. Но, оказывается, инфекции могут развиваться изнутри, и в особых случаях вызывать болезни. По сути, эта бактерия может в крайне малом количестве находиться в микробиоме кишечника и не вызывать никаких проблем, находясь в «подконтрольном» состоянии в многообразном

сообществе других бактерий. Так же, как здоровое человеческое общество не даст разбушеваться хулигану на улице или в транспорте, так и другие бактерии микробиома не позволяют лишних действий «хулиганам-патобионтам» в кишечнике.

Дальше мы опишем драматическую историю одного пациента на базе Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга в Нью-Йорке, которая напомнила врачам о том, что причины инфекций бывают не только внешними, но и внутренними.

Мужчина, 27 лет, с миелодиспластическим синдромом, перенес аллогенную пересадку костного мозга от своей матери. Операция вызвала ряд осложнений, в течение периода лечения пациент находился в состоянии подавленного иммунитета. И вдруг, на 56 день от пересадки у него появились симптомы ботулизма! А именно затуманенность зрения, двусторонний птоз (опущение век), нарушения речи, глотания, и в итоге дыхания, что послужило основанием для перевода на искусственную вентиляцию легких. Что очень важно — вся пища, которую он употреблял в госпитале, проходила особую обработку, а другой пищи он не получал. На 78 день: в стуле пациента биопробой на мышах был подтверждено наличие нейротоксина А ботулизма, рост бактерии *Clostridium botulinum* на питательной среде, и методом ПЦР в образце стула пациента были обнаружены гены нейротоксинов А и В ботулизма. Назначили введение комбинированного ботулинического антитоксина. Перед этим был взят образец стула для определения состава микробиома кишечника (16S-секвенирование), и в нем впоследствии

обнаружился не только дисбиоз (нарушение состава), но и возбудитель болезни *Clostridium botulinum*.

К сожалению, история закончилась драматически, но она же послужила основой для пересмотра взглядов на путь заражения ботулизмом. Особенно у «сложных» больных, с набором факторов, снижающих иммунитет, повреждением выстилки кишечника. То есть, по сути, миллионы микроорганизмов у нас в кишечнике защищают нас от отдельных опасных бактерий, которые, как «бомба с часовых механизмом», ждут подходящего времени проявить свой агрессивный характер.

Новые тропы открывает лишь тот, кто готов заблудиться.

Жан Ростан

► ГЛАВА 1.

О МИКРОБАХ

1.1. МИКРОБЫ ВНУТРИ НАС, КТО ОНИ?

Долгие годы, от возникновения первой микроскопии и опытов Антони ван Левенгука, когда он смог рассмотреть миниатюрные одноклеточные организмы (1676 год), человечество расценивало микробов, как то, что мы видим. *Микробиологи* засеивали специальные питательные среды материалом из раны, наружной среды, кровью и ждали, когда появятся колонии бактерий. На этом строилась вся методология бактериологии, так открывались новые питательные среды, условия культивирования микроорганизмов. До конца XX века была эра именно «культуральной микробиологии».

Однако, что интересно: значительное, а часто и подавляющее количество микробов является сложно культивируемыми или вовсе не хотят расти на питательных средах вне организма человека. Это даже не считая строгих анаэробов, микробов, которые очень требовательны к отсутствию кислорода в зоне обитания. Но что же двигает биологические науки вперед? Новые методы определения, новые физико-химические технологии, новая аппаратура и прорывы в биоинформатике. Именно это

позволило быстро выявлять микробы в образце, не ожидая их роста на чашке Петри с питательной средой.

Сначала это был метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который определял генетический материал конкретной бактерии в образце. А затем появилось секвенирование, а именно метод секвенирования нового поколения, с помощью которого мы можем быстро определить гены всей совокупности микробов в образце, и даже оценить их плотность в образце, то есть сказать, каких микробов больше, и выразить это в процентном соотношении.

Как только начали применять метод секвенирования для анализа микробных сообществ в теле человека, оказалось, что значительное количество микробов, например в кишечнике, никогда до этого не изучалось, их функция, свойства и название остаются неизвестными.



Рис. 2.

Адаптировано из Grall N, et al. EMC Biologie, 2017

Тот есть внутри нас — много неизведанных микроорганизмов, так называемая «темная материя»¹ микробиологии», изучить которую еще предстоит.

Если упростить, то около 40% представителей микробиома обитает в желудочно-кишечном тракте, 20% — в полости рта, 18–20% — на кожных покровах, 15–16% в ротоглотке и 2–4% в урогенитальном тракте у мужчин; у женщин же на вагинальный биотоп приходится в районе 10% представителей всех микробов организма.

Микробиом кишечника человека состоит из приблизительно 100 триллионов бактерий, принадлежащих нескольким сотням различных видов. Микробиом включает четыре основных типа бактерий, охватывающих более 90% общей популяции микроорганизмов, а именно *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, а также ряд более редких типов (*Verrucomicrobia* и *Fusobacteria*). Общая плотность бактерий больше в толстой кишке, чем в тонком кишечнике.

1.2. ЗАЧЕМ МЫ НУЖНЫ МИКРОБАМ?

Наши тела являются планетами для жизни наших микробов. Очевидно, что им выгодно поддер-

¹ «Темная материя» в теоретической физике — гипотетическая форма материи, не участвующая в электромагнитном взаимодействии и недоступная прямому наблюдению и идентификации.

► СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА.....	5
ГЛАВА 1. О МИКРОБАХ.....	15
1.1. Микробы внутри нас, кто они?.....	15
1.2. Зачем мы нужны микробам?.....	17
1.3. Зачем микробы нужны нам?.....	18
1.4. Как ученые изучают мир микробов?.....	20
1.5. Как рисуют «живые картины» (чашки Петри).....	24
1.6. Сложное общество микробов.....	27
1.7. Социомикробиология и биопленки.....	30
1.8. На каком языке разговаривают микробы?.....	34
ГЛАВА 2. О ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ В МИРЕ МИКРОБОВ.....	38
2.1. Почему детям можно реже мыть руки?.....	38
2.2. Почему наличие домашних животных полезно для здоровья?.....	45
2.3. Откуда берутся микробы у человека?.....	47
2.4. Кесарево сечение или естественные роды?.....	52
2.5. Первые дни жизни ребенка и микробиом.....	56
2.6. Грудное вскармливание или смеси?.....	60
2.7. Второй мозг человека в кишечнике.....	67
2.8. Как бактерии помогают нам похудеть.....	78
Как микробы влияют на наше пищевое поведение?.....	86
ГЛАВА 3. О БОЛЕЗНЯХ ЛЮДЕЙ В МИРЕ МИКРОБОВ.....	90
3.1. Экологическая концепция болезней взамен теории Коха.....	91
3.2. Микробиом как защита от инфекций.....	99
3.3. Синдром «дырявого кишечника».....	105
3.4. Бактерии в борьбе с раком.....	113
3.5. Бактерии и репродуктивное здоровье человека.....	118
3.6. Невидимая пандемия устойчивости бактерий к антибиотикам.....	123
3.7. Что значит «Единое здоровье»?.....	133
3.8. Как бактерии изменяют эффект наших лекарств?.....	142

ГЛАВА 4. О МИКРОБАХ КАК ЛЕКАРСТВАХ	150
4.1. Все эти пробиотики, пребиотики, синбиотики.....	150
4.2. Трансплантация фекальной микробиоты	160
4.3. Биобанки полезных бактерий	168
4.4. Микробная криминалистика	172
4.5. «5-П медицина» и микробы	175
ГЛАВА 5. О НАШЕМ ПИТАНИИ И МИКРОБАХ.....	182
5.1. Западный и восточный тип питания	182
5.2. Ферментированные продукты	196
5.3. Типы диет и микробиом	200
5.4. Феномен «спиртового завода» в кишечнике	223
5.5. «Фабрики производства витаминов» внутри нас	229
5.6. Персонализированное питание.....	235
ГЛАВА 6. ОБ УМНЫХ ГРИБАХ, ПРОСТЕЙШИХ И ВИРУСАХ	240
6.1. Микобиом: грибы внутри нас	240
6.2. Цивилизация грибов	244
6.3. Как простейший микроб управляет решениями хозяина.	251
6.4. Вирусы — древнейшие жители нашей планеты	258
6.5. Археи: древнейшее неизведанное царство	270
6.6. Так ли просты эти простейшие?	274
6.7. Есть ли среди инфекционных агентов что-то меньше вирусов?	278
ГЛАВА 7. ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ И ВОСПОМИНАНИЯ О ПРОШЛОМ МИКРОБОВ.....	280
7.1. Компания Intel и микробиология: что общего?	280
7.2. Микробы на войне: малоизвестные страницы истории... ..	287
7.3. Немного о доказательной медицине: каузация и корреляция	289
7.4. Новые тренды в микробной медицине: где мы сейчас?.. .	294
ФИНАЛ	297
ДЛЯ ВДОХНОВЕНИЯ ЧИТАТЕЛЯ	301