

Теория ноосферно-антропогенной гармонии как методологическая основа лечения и профилактики заболеваний

- Проф.Е.И.Ткаченко, СПб., 2018г.

- Теория- комплекс
взглядов, представлений,
идей, направленных на
истолковывание и
объяснение к.-л. явлений.
- БСЭ, т.25, с.435.

«Будущее принадлежит медицине профилактической»

**«Я вам скажу кратко и ясно:
врачевание состоит в лечении самого
больного. Вот вам и вся тайна моего
искусства ...лечить не болезнь по одному только ее
имени, а самого больного»**

М.Я. Мудров

**«Болезнь легче предупредить, чем лечить,
фунт профилактики стоит пуда лечения»**

Н.И. Пирогов



Нельзя представить себе
настоящего врача иначе,
как терапевтом и гигиенистом
одновременно

МАНАССЕН
ВЕНЕСАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ

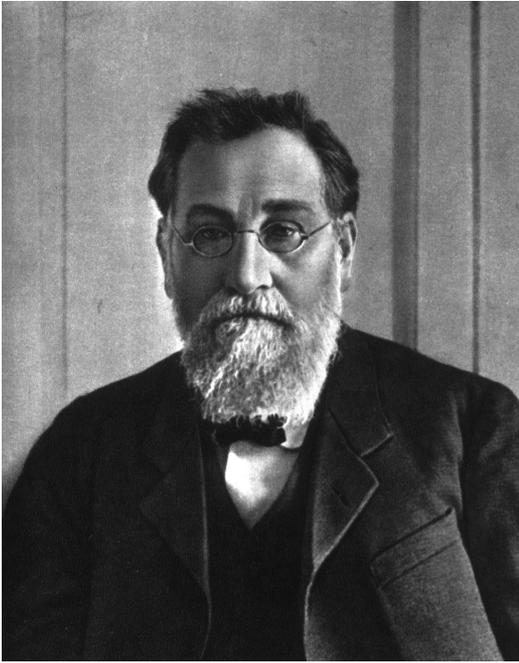


Интеллектуальный вектор современной эпохи

- От коллекции достижений различных наук (в том числе физико-химии живого) к целостному представлению о естественных технологиях живых систем, определяющих сущность живого, и далее к холистической парадигме, объединяющей человека как организм и как личность, его внутренний и окружающий мир.

« Западный образ жизни, похоже, движется в сторону увеличения энтропии, экологического и технологического хаоса, экологической катастрофы и в конечном счете приводит к душевной разобщенности и духовному распаду. (М. Берман)»

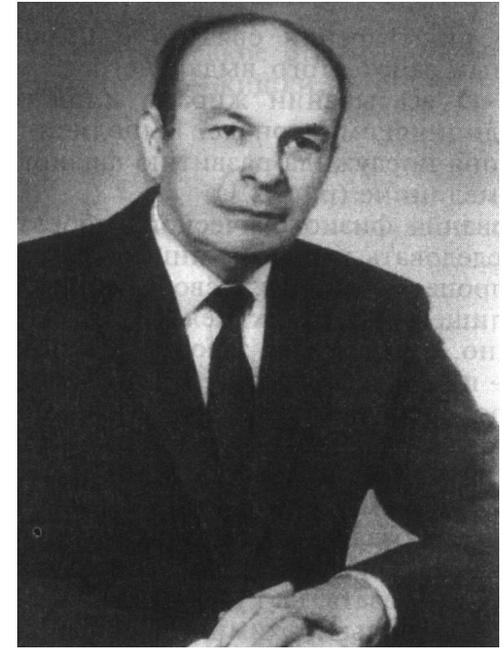
И.И. Мечников (1845-1916)



В.И. Вернадский (1863-1945)



А.М. Уголев (1926-1991)



I.I. Mechnikov (1845-1916)

V.I. Vernadsky (1863-1945)

A.M. Ugolev (1926-1991)

Россия – страна пророков
The land of Prophets is Russia



А.Л.Чижевский (1897-1964)

Научное наследие

«Русский космизм»- «новое направление научной мысли
Фундаментальные основы материального мира, связанные с
обоснованием единства всего сущего в саморегулирующейся
Вселенной

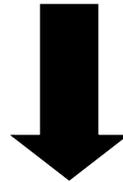
Космические влияния на земные процессы (в т.ч. социальные .
биологические) Превращение космической энергии (солнца) в
энергию психических процессов, определяющих социально-
исторические процессы.(Антропоприродная гармония)

Перспективы человечества в условиях нарастающих техногенных
проблем?

Человек – устроитель Вселенной: Homo faber (человек умелый)

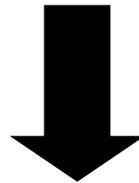
БИОЛОГИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА

**свод гуманистических, этических, биологических,
физиологических правил, основанных на законах
природы**



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

**(экологическая, генетическая, физическая,
физиологическая культура)**



ЗДОРОВОЕ ПИТАНИЕ

**(культура питания)
(составляющая биологической культуры)**

Теория медицины «Ноосферно-антропогенной гармонии»

- 1. В процессе формирования ноосферы, где человек стал решающей геологической силой, приближается предел прежней парадигмы развития человеческой популяции.
- 2. Наступающая глобальная экологическая катастрофа, как следствие научной и хозяйственной деятельности, требует перехода к управляемой социоприродной ноосферной эволюции на базе человеческого интеллекта.
- 3. Развитие ноосферы как социоприродной стадии эволюции « системы Земля » требует гармоничных отношений человека с окружающим и внутренним миром (эндоэкологией и микробиотой), что является основой его здоровья и социального благополучия.

Т. «ноосферно-антропогенной гармонии»

(2)

- 4. Человек – надорганизменная система, включающая микробиоту и организм человека, которые регулируют его метаболический фенотип и определяют состояние здоровья или болезни.
- 5. Антропогенные воздействия на природу и их неблагоприятные последствия вызвали глубокие нарушения эволюционно сложившихся симбиотических микробиоценозов и человека, нарушение баланса базовых систем регуляции и истощение механизмов адаптации с развитием метаболического дисбаланса.
- 6. Метаболический дисбаланс привел к формированию трех основных групп заболеваний: 1. аддикции, неврозы и психозы; 2. болезни нарушений обмена и опухоли; 3. дисбиоз и дисбактериоз.

Т.» ноосферно- антропогенной гармонии «

(3)

- 7.Микробиота участвует в формировании заболеваний. Управление микробиотой – эффективный способ профилактики и лечения.
- 8.Экологические риски – соматотропные и психотропные факторы этиологии заболеваний..
- 9. Социальное поведение общества и его индивидуумов требует перехода от тотального гедонизма к гармонии запросов и возможностей без ущерба для себя и окружающей среды.
- 10. Интеллект – основное богатство человеческой популяции в процессе перехода от Homo sapiens к Homo faber (человек умелый).

Этапы формирования болезней человека в процессе эволюции биосферы в ноосферу

**Человек – решающая геологическая сила
Антропогенные воздействия
на природу и их последствия (истощение, загрязнение биосферы)**



**Глубокие нарушения эволюционно сложившихся симбиотических
микробиоценозов и человека**



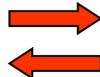
**Нарушение баланса базовых систем регуляции и
истощение механизмов адаптации**



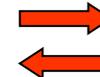
**Метаболический дисбаланс (увеличение массы тела, ОЦК, АД,
дислипотпротеидемия, избыток активных форм кислорода и др.)**



**Аддикции,
неврозы,
психозы**



**Болезни нарушения обмена
(метаболический синдром,
ИБС, СД 2, ХСН, ГБ и др.),
аллергии, опухоли**



**Инфекции,
дисбиоз**



«P4 медицина»
Термин "P4 медицина" - "P4 medicine"
Предиктивность, превентивность, персонификация и взаимодействие



Leroy Hood, 2008,
Cells, Di, Hood L. Systems biology and emerging technologies will
catalyze the
transition from reactive medicine to
predictive, personalized, preventive and participatory (P4)
medicine. IBC 2008:2-3-4

Формула медицины будущего

- $ПППМ = ПД + КД + МБ$, где
- ПППМ – предиктивно-превентивно-персонифицированная медицина;
- ПД – профилактические дисциплины;
- КД – клинические дисциплины;
- МБ – многомерная биология.

Диагностика здоровья и болезней:

Первичное здоровье – совокупность врожденной предрасположенности к заболеваниям с врожденным резервом саногенных процессов.

(Один В.И.)



Возможности



Проф. Лерой Худ (Leroy Hood)

Медицина четырех П

Главная цель 4 ПМ - оптимизировать и персонализировать профилактику и лечение, избежать нежелательных побочных эффектов через выявление индивидуальных особенностей организма.

Врачу

- Определение групп риска
- Персональной профилактики
- Доклинического диагноза,
- Персонализированого лечения.

Пациенту:

- Большая доступность информации
- Вовлеченность в процессы лечения и профилактики,
- Возможности узнавать и использовать современные технологии в лечении.

Персонализированная медицина

Расшифровка в 2007 г. генома Крейга Вентера и озвученный им проект анализа в ближайшие годы генома 10000 человек, уменьшение стоимости секвенирования, дают новый импульс развития персонализированной медицины.



Генетические панели все шире внедряются в клиническую практику. Вероятно, они будут доминировать на рынке до тех пор, пока в практической медицине не получит широкое распространение секвенирование экзона или всего генома.

«Инструменты» персонализированной медицины в XXI веке

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ТЕСТИРОВАНИЕ

Фармакогенетика
Фармакотранс-
криптомика

Изучение полиморфизмов
генов ферментов биотранс-
формации, транспортеров и
молекул-мишеней

ОПРЕДЕЛЕНИЕ
БИОМАРКЕРОВ

• Фармакопротеомика
• Фармако-
метабомика

Изучение активности
ферментов биотранс-
формации и транспортеров

Выявляя у людей определенные генетические полиморфизмы, предрасполагающие к развитию заболеваний можно разработать персонализированный план профилактических мероприятий (частота осмотров специалистами, скрининговых тестов и процедур и т. д.) и профилактических рекомендаций (диета, физические упражнения) для конкретного человека.

Персонализированная медицина открывает возможности перехода от тотальной диспансеризации к целенаправленной профилактике.

Основы персонализированной медицины

- 1) молекулярная диагностика, в особенности определение полиморфизма по единичным нуклеотидам (ПЕН);
- 2) интеграция диагностики и лечения;
- 3) мониторинг лечения;
- 4) фармакогеномика;
- 5) фармакогенетика;
- 6) фармакопротеомика.

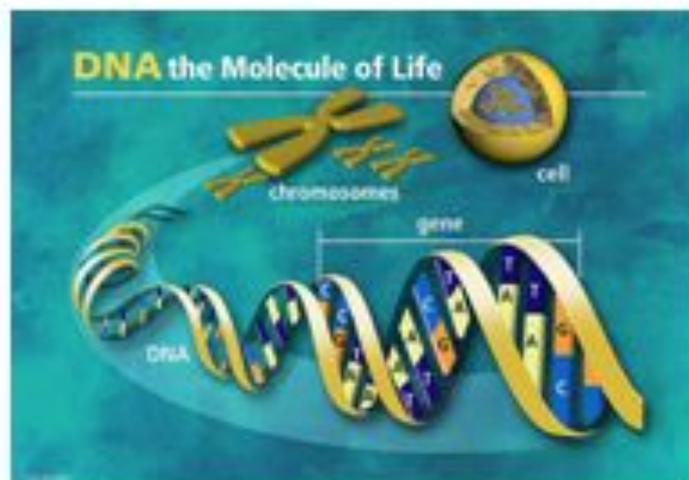
- Прогнозирование и предотвращение болезней;
- Ранние вмешательства для предупреждения болезней;
- Развитие целенаправленной терапии с лучшим профилем безопасности;
- Повышение способности пациентов принимать более информированные решения;
- Потенциальное снижение общей стоимости лечения путем ранней и точной диагностики.

Потенциальные преимущества
персонализированной медицины

- Разные виды раковых опухолей могут иметь одинаковые механизмы возникновения, в том числе мутации в генах, участвующих в трансформации клеток (например *p53*, *ras*), они могут сопровождаться дополнительными случайными мутациями в самых разных генах.
- Эти мутации ведут к экспрессии антигенов, формируя «молекулярный отпечаток», который является уникальной характеристикой опухоли конкретного больного. антигенный пор
- Поскольку мутации возникают случайно, портрет опухоли одного больного никогда не будет воспроизведен опухолью другого пациента.
- Иммунная система пациента должна быть обучена распознавать конкретные опухолевые клетки именно этого пациента.
- На этом основании компания «Antigenics Corporation» производит средства иммунотерапии рака из опухолевых тканей самих больных.

Будущее: панель лечения

- Основанный в сентябре 2003 года международный консорциум ENCODE (ENCyclopaedia Of DNA Elements) поставил своей целью **обнаружение и изучение контролирующих элементов (последовательностей) в геноме человека.**
- 3 млрд. пар оснований (длина генома человека) содержат всего лишь 22 тыс. генов, разбросанных в ДНК непонятным образом.
- Что управляет их экспрессией?
- Зачем нам такой избыток ДНК?
- Действительно ли он является балластом, или проявляет себя, обладая какими-то неизвестными функциями?



Куда дальше будет направлено исследование «Геном человека»?



- **Изучение биомаркеров** — анализ определенных белков в крови, позволяющий прогнозировать развитие или течение тех или иных заболеваний.
- Технология анализа биомаркеров находится только в самом начале своего развития.



Будущее: панель прогностической диагностики



Учитывая существование клинически значимых в гастроэнтерологии генных полиморфизмов, рационально проводить следующие фармакогенетические исследования:

- Определение генетического полиморфизма гена тиопурин-S-метилтрансферазы для оптимизации лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) тиопуринами (азатиоприн, 6-меркаптопурин);
- Определение наличия или отсутствия человеческих антихимерических антител при лечении ВЗК анти-TNF-агентами (инфликсимабом, адалимумабом);
- Определение полиморфизма гена интерлейкина-28В в прогнозировании ответа на лечение вирусного гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином;
- Определение полиморфизма CYP2C19 для прогнозирования ответа на лечение ИПП.



Фармакогенетика –Гастроэнтерология

Клеточная/генная терапия...

Примеры

- 1. Инкапсулированные клетки, подвергнутые генно-инженерной модификации, имплантируются с целью выработки инсулина в соответствии с потребностями конкретного больного.
- 2. Генная терапия *ex vivo* - генетическая модификацию клеток пациента *in vitro* с помощью вирусных векторов с последующей имплантацией этих клеток обратно в ткани пациента
- 3. Из клеток опухоли больного готовят аутологичную вакцину, которую вводят этому же больному, после чего его иммунная система лучше распознает, локализует и ликвидирует оставшиеся опухолевые клетки.

Будущее: панель лечения



- Проблема распоряжения информацией о генетическом статусе пациента в ситуации, когда в ней могут быть заинтересованы члены его семьи или будущий супруг.
 - Полученная в результате генетического тестирования информация об отдельных людях имеет большое значение для их кровных родственников, так как и у них может быть тот же патологический ген и такая информация важна для них, чтобы они приняли собственное решение о необходимости пройти тестирование или изменить репродуктивные планы.
- Генетическая информация является уникальной, потому что принадлежит конкретному индивиду и одновременно его семье.
- Моральный долг родственников — поделиться генетической информацией друг с другом, а врач должен сообщить пациенту о его долге.
- Необходимость сохранить конфиденциальность пациента вступает в противоречие с долгом предотвратить серьезный вред для его родственников.
- Ситуация с информированием других родственников пациента, участвующего в генетическом обследовании, регулируется в общем порядке, который запрещает передачу родственникам пациента информации о диагнозе без его согласия.

Будущее : решение этических проблем

Многомерная биология (high dimensional biology) как основа медицины XXI века

Геномика (ДНК) идентификация генов и определение предрасположенности и метаболического профиля болезней (Эпигеномика, метагеномика)	Протеомика идентификация и количественное определение всех индивидуальных белков различных тканей и клеток	Транскриптомика (РНК) -идентификация матричных РНК, кодирующих белки, - определение каждой индивидуальной мРНК и закономерностей экспрессии генов, кодирующих белки; - определение транскрипционного профиля болезней	РНомика идентификация всех не кодирующих РНК, определение количества каждой индивидуальной нкРНК, закономерности экспрессии всех нкРНК, регуляция экспрессии генов на уровне трансляции	Метаболомика идентификация и определение количества всех синтезируемых метаболитов; определение направленности и изменения метаболизма (Метаболический фингерпринтинг и м. профилирование).	Биоинформатика использование математической и вычислительной техники для анализа биологических процессов на клеточном и молекулярном уровнях
---	--	---	---	---	--

Цепь событий: гены – ДНК – РНК – белки-метаболиты – биохимические и физиологические процессы – болезни – диагностика – индивидуальное лечение (предиктивно-превентивно-персонализированная медицина)

Концепция развития европейского здравоохранения до 2040 года

Периоды

«Ледниковый»

Старая модель:
Бюджетное и коммерческое здравоохранение (недостаточное финансирование), диагностика болезней (поздняя) по факту обращения, ненадлежащее просвещение населения, не разработана до-нозологическая диагностика

«Силиконовый»

Разработка информационных технологий просвещения населения, разработка донозологической диагностики с включением ОМИК-технологий -геновая диагностика (внутриутробно- гены предрасположенности) будущих заболеваний до появления их признаков
-прицельное раннее обследование
-биодатчики у каждого пациента, определяющие его здоровье (электронная медицина, контакт с врачами через электронные системы (в «облаке» вся информация о пациенте)

«Золотой»

Совершенствование информационных технологий просвещения населения, создание единых транснациональных электронных центров диагностики и узкоспециализированного лечения. «В облаке» содержится вся информация о пациентах. полученная с электронных датчиков, определяющих предрасположенность, ранние отклонения в здоровье, лечение и профилактику заболеваний.

Коллективный геном человека и микробиоты (метагеном)

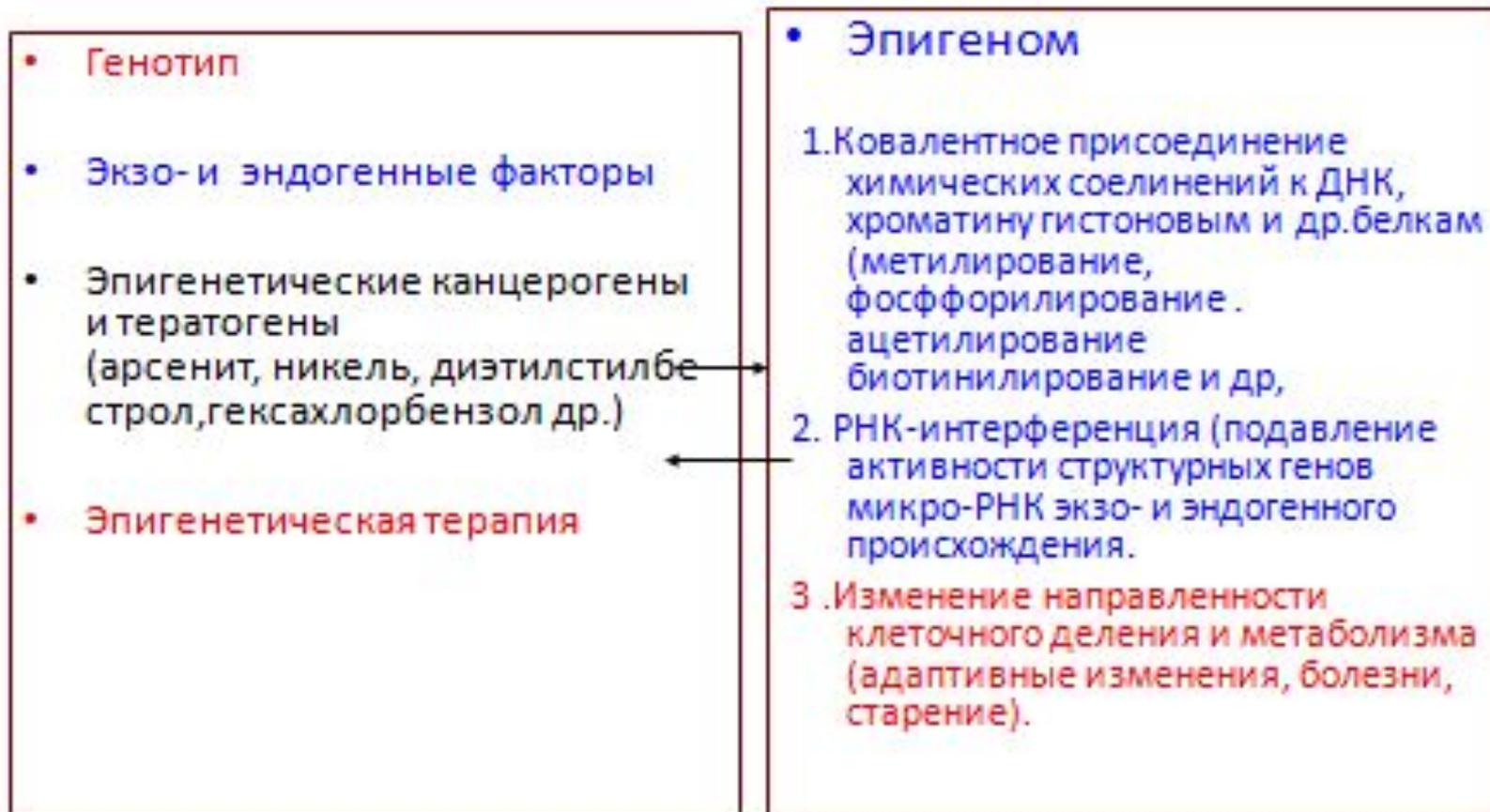
- Метагеном (22 тыс. генов человека, индивидуальные отличия до 9 млн. нуклеотидов, и 600 тыс генов и более – микробиоты) ---
транспорт генов между бактериями, передача генов с помощью вирусов и свободной ДНК от бактерий к многоклеточным и др..

Коллективный геном (метагеном)

- 1.Репликация ДНК (1-3 млрд. в день) Мутации (в половых клетках передаются по наследству)–ошибки воспроизведения полинуклеотидной цепи в хромосомной и митохондриальной ДНК: замена одиночных или нескольких нуклеотидов. амплификация гена, включение подвижных генетических элементов, вставки и удаление нуклеотидов. 2.

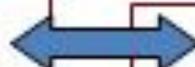
Последствия мутаций: морфологические и метаболические изменения, предрасположенность к заболеваниям (генетический компонент) , индивидуальные реакции на пищу, лекарства и другие воздействия.

Эпигеномика-потенциально обратимое изменение генетической экспрессии под воздействием различных факторов без изменения линейной последовательности ДНК



Транскриптомика (метатранскриптомика)

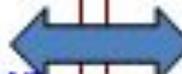
- Компоненты пищи, химические соединения, лекарства, вирусы, ионизирующее излучение: их влияния на экспрессию генов или посттрансляционную модификацию.



– Количественное изменение интенсивности синтеза молекул РНК в условиях различных влияний, в т.ч. при развитии заболеваний (указывает: какие гены активированы). РНмика-выполнение регуляторной функции по отношению к экспрессии генов через интерференцию с мРНК

Влияние пищи на экспрессию генов (нутриенты пищи – экзогенные воздействия)

Эпигеномные эффекты – ковалентное присоединение химических групп к ДНК, хроматину, гистоновым белкам (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, биотинилирование и др.)
Голод как фактор эпигеномной регуляции)



- Метаболические реакции (эндогенные воздействия)
Разрушение и синтез соединений

Влияние пищи на экспрессию генов (нутриенты пищи – экзогенные воздействия)

Эпигеномные эффекты – ковалентное присоединение химических групп к ДНК, хроматину, гистоновым белкам (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, биотинилирование и др.)
Голод как фактор эпигеномной регуляции)



- Метаболические реакции (эндогенные воздействия)
Разрушение и синтез соединений

Протеомика (метапротеомика)

- Пища + тканевые или
- микробные ферменты – образование различных низкомолекулярных или промежуточных метаболитов или сигнальных молекул как предикторов здоровья или б-ни с оценкой метаболического ответа на лекарства и др. воздействия.

- Получение интегральной оценки здоровья на основе анализа количества и качества всех белков клеток (ферменты, сигнальные молекулы и др.) **Интерактомика** – изучение молекулярных взаимоотношений всех белков в живой клетке в процессе метаболизма **Метаболомика** – оценка метаболических реакций на основе анализа взаимоотношений низкомолекулярных соединений или компонентов клеток с созданием метаболического портрета с характеристикой коллективного генома, эпигенома.



Надорганизм

Микробиота

Организм человека

Регуляция метаболического
фенотипа
(изменения в экспрессии
генов, транскрипционном
профиле генома РНК-тканей)

Здоровье

Болезни



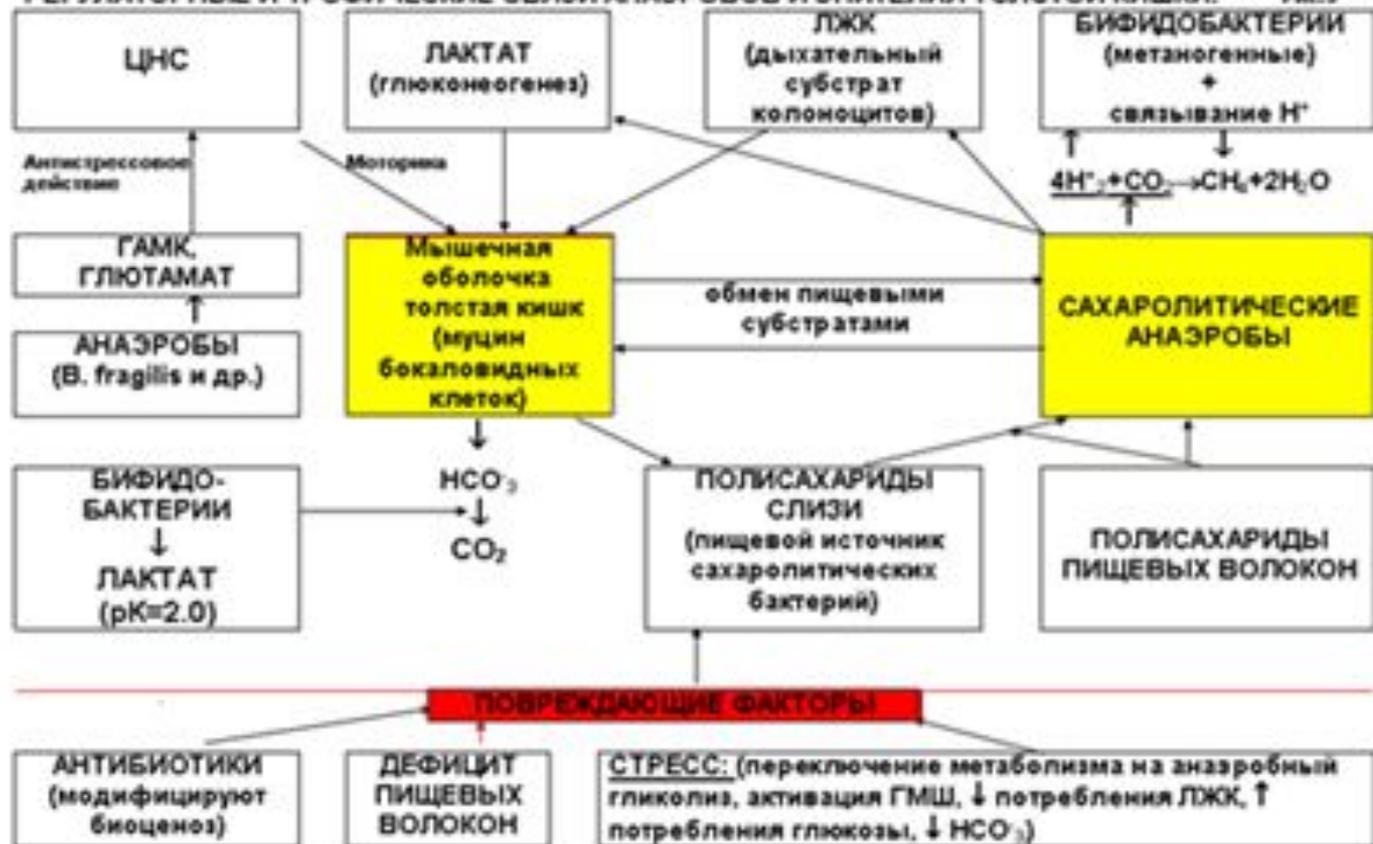
Рейтинг наиболее значительных научных достижений 2013 года

(Журнал «Science»)

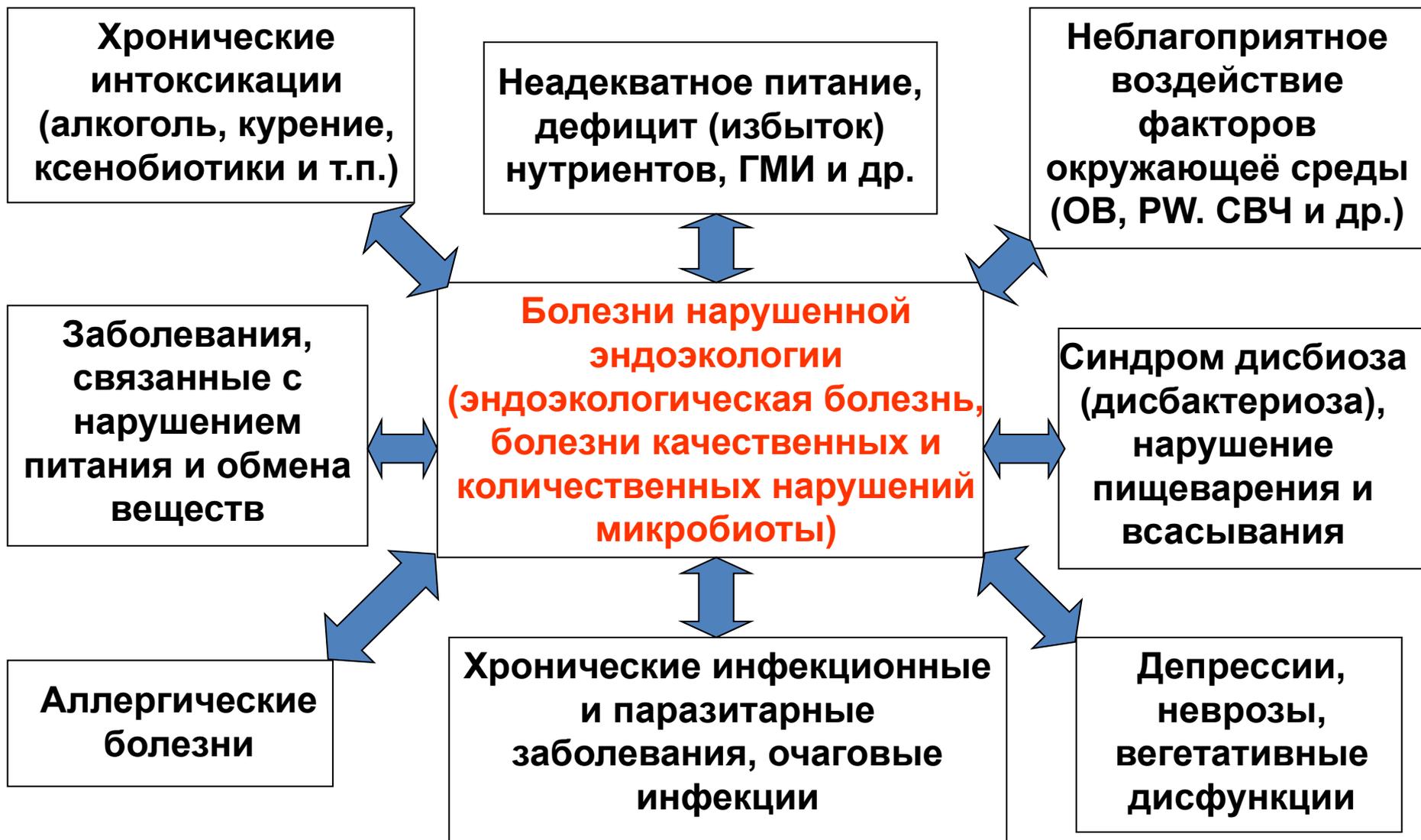
В «Топ-10» научных достижений 2013 г.:

п.8 «Выявление определяющего влияния кишечной микрофлоры на практически все процессы организма, включая мозговую деятельность и ее роль в развитии различных заболеваний»

РЕГУЛЯТОРНЫЕ И ТРОФИЧЕСКИЕ СВЯЗИ АНАЭРОБОВ И ЭПИТЕЛИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ. Рис. 5



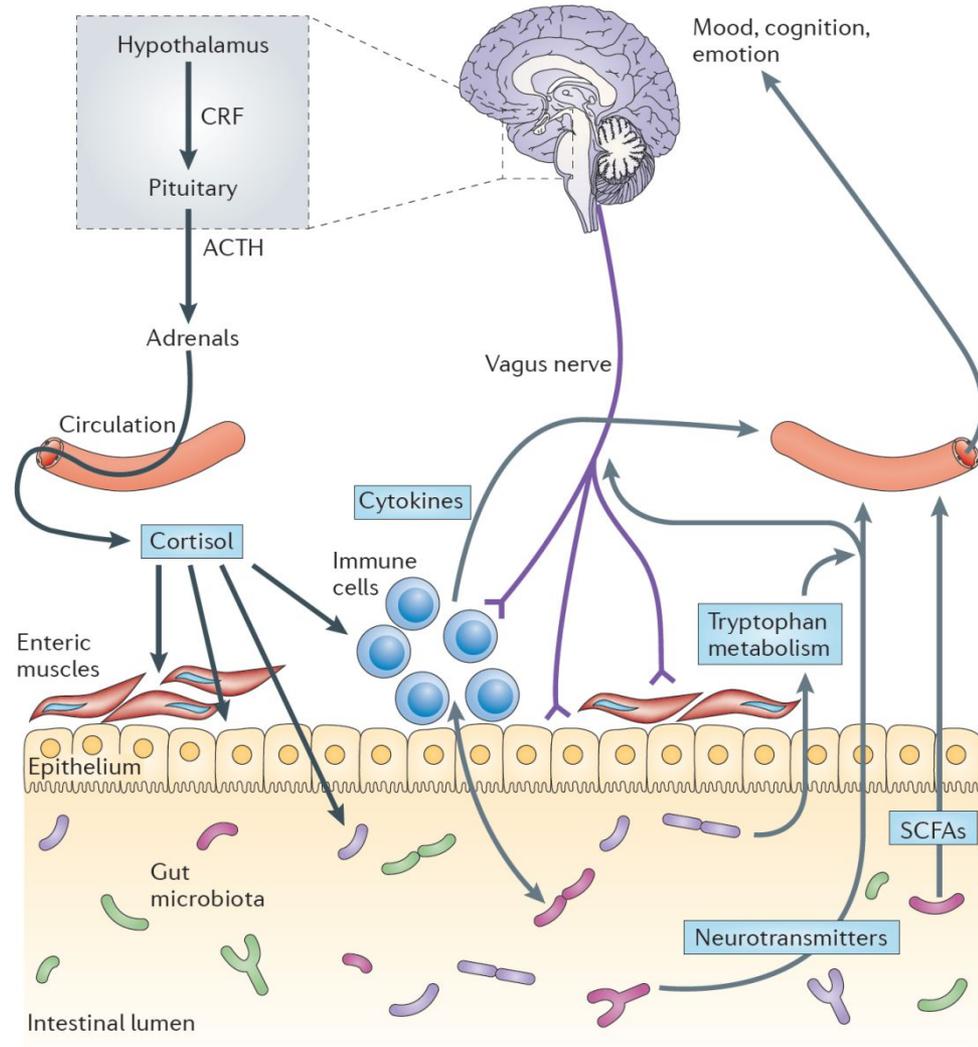
Диалектика взаимоотношений внешней среды, человека, микробиоты. Причины и следствия нарушения эндоэкологии человека



Ось «Микробиом – Мозг – Кишечник»*

- Ось включает **эндокринные** (кортизол), **иммунные** (цитокины) и **нейрогуморальные** пути (n. vagus и нервная система кишечника)
- Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось регулирует секрецию кортизола, влияющего на **модуляцию иммунного ответа, проницаемость и барьерную функцию кишечника**
- **N. vagus** и **метаболизм триптофана** (прекурсор **серотонина**) вовлечены во взаимодействие микробиоты и ЦНС
- **КЖК** и **нейроактивные метаболиты микробиоты** модулируют ЦНС
- Микробиота достоверно влияет на **серотонинэргическую нейротрансмиссию в ЦНС** с участием нейрогуморальных механизмов, связанных с метаболизмом **триптофана**

* Clarke G. et al., 2012
Cryan J.F. & Dinan T.G., 2012



Митохондрии и мембраны симбиотических микроорганизмов следует рассматривать как единый метаболически активный коллективный «орган», ответственный за синтез энергии в организме хозяина и источник соединений, регулирующих эпигеномную экспрессию генов в ядерном, митохондриальном и микробном его геномах (Б.А. Шендеров, 2012)

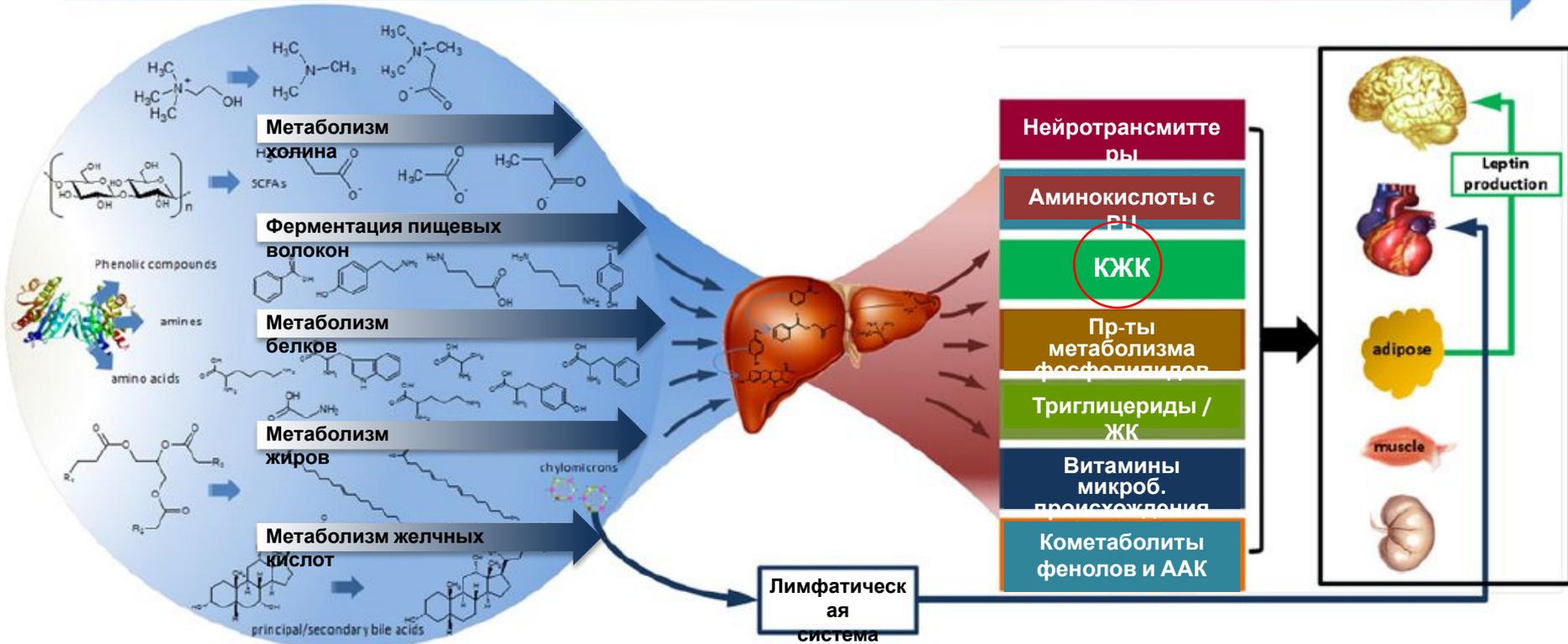
Метаболический диалог хозяина и микробиоты (глобальные, универсальные регуляторы внутри – и межпопуляционной коммуникации)

- Три источника метаболитов и аутоиндукторов: пища, метаболические реакции хозяина, микробиота.
- Метаболиты микробиоты, образующиеся из компонентов микроорганизмов или в результате ее метаболической деятельности: субстраты, ко-субстраты, ферменты, коферменты, лактоны, феромоны, лектины, триметиламин, газовые молекулы, АТФ, низкомолекулярные соединения (хемокины, модулины, сигнальные молекулы и др.)

Метаболическое взаимодействие микробиоты и организма-хозяина*

A

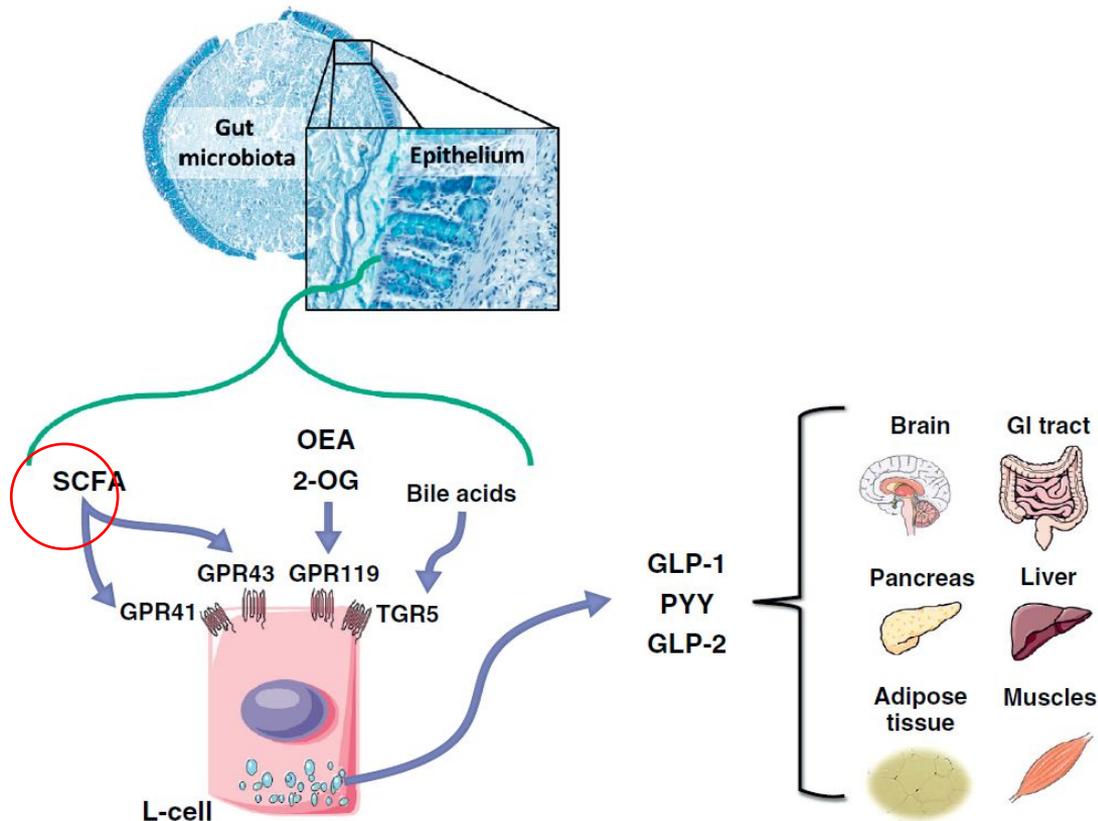
Lumen (Microbiota-Nutrient interactions) Intestinal Wall (Microbiota-Host direct interaction) Host metabolism of microbial-derived metabolites



Энтероэндокринные функции микробиоты:

КЖК – агонисты FFA2 (GPR43) и FFA3 (GPR41): ВЗК, КРР, ожирение, СД-2

- Микробиота продуцирует метаболиты (**КЖК**) – лиганды рецепторов жирных кислот GPR41 и GPR43, экспрессируемых энтероэндокринными L-клетками
- Рецепторы ЖК (GPR43, GPR41, GPR119 и TGR5) – **триггеры секреции GLP-1, GLP-2 и PYY**
- N-олеоилэтаноламид (OEA) и 2-олеоилглицерин (2-OG) – эндоканнабиоиды, модулируемые микробиотой, – лиганды рецептора GPR119
- TGR5 (M-BAR, GPBAR-1 или GPR131) – мишень для ЖК
- Кишечные гормоны **GLP-1, GLP-2 и PYY** улучшают барьерную функцию кишечника, энергетический гомеостаз и гомеостаз глюкозы



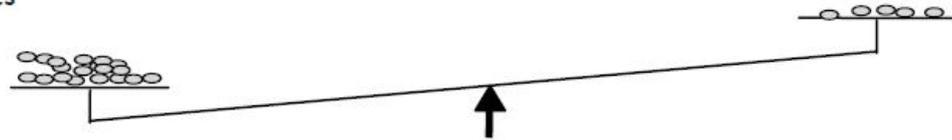
Нарушения микробиоценоза кишечника при различных заболеваниях*

Imbalance of human gastrointestinal bacterial communities

Specific overabundance

Specific shortage

Health status



Increase in	Human disease	Decrease in
Gram negative, <i>Bacteroides-Prevotella</i> , <i>Escherichia coli</i>	Celiac disease	Gram-positive <i>Bifidobacteria</i> , <i>Clostridium histolyticum</i> and <i>C. liteseburense</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Enterococci</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>E. coli</i> , <i>Shigella flexneri</i> , and <i>Listeria spp</i>	Inflammatory bowel diseases	<i>Firmicutes</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>Ruminococcus albus</i> , <i>R. callidus</i> , <i>R. bromii</i> , and <i>F. prausnitzii</i>
<i>Veillonella</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Irritable bowel syndrome	<i>Bifidobacteria</i> , <i>Collinsella aerofaciens</i> , <i>Coprococcus</i> <i>eutactus</i> , <i>Clostridium cocleatum</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Bifidobacterium</i> <i>adolescentis</i> , <i>Lactobacilli</i> , <i>B. fragilis</i>	Allergic diseases	<i>Bifidobacteria</i>
<i>Firmicutes</i>	Obesity	<i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
β - <i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Parabacteroides</i>	Type 2 diabetes	<i>Firmicutes</i> , <i>Clostridia</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Bacteroides</i> <i>vulgatus</i>
<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> .	Colorectal cancer	<i>E. rectale</i> and <i>F. prausnitzii</i> .

Метагеномные
маркеры
микробиоты
кишечника
обладают большей
специфичностью
в выявлении
диабета 2-го типа,
чем маркеры
генома человека*

ARTICLE

doi:10.1038/nature11450

A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes

Junjie Qin^{1*}, Yingrui Li^{1*}, Zhiming Cai^{2*}, Shenghui Li^{1*}, Jianfeng Zhu^{1*}, Fan Zhang^{1*}, Suisha Liang¹, Wenwei Zhang¹, Yuanlin Guan¹, Dongqian Shen¹, Yangqing Peng¹, Dongya Zhang¹, Zhuoye Jie¹, Wenxian Wu¹, Youwen Qin¹, Wenbin Xue¹, Junhua Li¹, Lingchuan Han¹, Donghui Lu¹, Peixian Wu¹, Yali Dai¹, Xiaojun Sun², Zesong Li², Aifa Tang², Shilong Zhong², Xiaoping Li², Weining Chen¹, Ran Xu¹, Mingbang Wang¹, Qiang Feng¹, Meihua Gong¹, Jing Yu¹, Yanyan Zhang¹, Ming Zhang¹, Torben Hansen³, Gaston Sanchez², Jeroen Raes², Gwen Falony^{2,4}, Shujiro Okada^{2,5}, Mathieu Almeida², Emmanuel LeChatelier², Pierre Renault², Nicolas Pons², Jean-Michel Batto², Zhaoxi Zhang¹, Haa Chen¹, Ruifu Yang^{1,10}, Weimou Zheng¹, Songgang Li¹, Huaoming Yang¹, Jian Wang¹, S. Dusko Ehrlich⁶, Rasmus Nielsen⁶, Oluf Pedersen^{5,11,12}, Karsten Kristiansen^{1,13} & Jun Wang^{2,5,13}

Assessment and characterization of gut microbiota has become a major research area in human disease, including type 2 diabetes, the most prevalent endocrine disease worldwide. To carry out analysis on gut microbial content in patients with type 2 diabetes, we developed a protocol for a metagenome-wide association study (MGWAS) and undertook a two-stage MGWAS based on deep shotgun sequencing of the gut microbial DNA from 345 Chinese individuals. We identified and validated approximately 60,000 type-2-diabetes-associated markers and established the concept of a metagenomic linkage group, enabling taxonomic species-level analyses. MGWAS analysis showed that patients with type 2 diabetes were characterized by a moderate degree of gut microbial dysbiosis, a decrease in the abundance of some universal butyrate-producing bacteria and an increase in various opportunistic pathogens, as well as an enrichment of other microbial functions conferring sulphate reduction and oxidative stress resistance. An analysis of 23 additional individuals demonstrated that these gut microbial markers might be useful for classifying type 2 diabetes.

Type 2 diabetes (T2D), which is a complex disorder influenced by both genetic and environmental components, has become a major public health issue throughout the world^{1,2}. Currently, research to parse the underlying genetic contributors to T2D is mainly through the use of genome-wide association studies (GWAS) focusing on identifying genetic components in the organism's genome^{3,4}. Recently, research has indicated that the risk of developing T2D may also involve factors from the 'other genome', that is, the 'intestinal microbiome' (also termed the gut metagenome)⁵.

Previous metagenomic research on the gut metagenome, primarily using 16S ribosomal RNA⁶ and whole-genome shotgun (WGS) sequencing⁷, has provided an overall picture of commensal microbial communities and their functional repertoire. For example, a catalogue of 3.3 million human gut microbial genes were established in 2010 (ref. 8) and, of note, a more extensive catalogue of gut microorganisms and their genes were published later^{9,10}. Recent research on the gut metagenome has changed our understanding of human disease and its potential medical impact as many studies have reported. From the perspective of both taxonomic and functional composition, the gut microbiota might be linked to and contribute to many complex diseases¹¹. For example, several studies have indicated that obesity is associated with an increase in the phylum Firmicutes and a relatively lower abundance of the phylum Bacteroidetes^{12–16}. Crohn's disease research has revealed that patients had a significant reduction in the overall diversity of the gut microbiota¹⁷ and had changes in

microbial composition¹⁸, and a T2D study showed that the proportion of the phylum Firmicutes and the class Clostridia in the gut of patients was significantly reduced¹⁹. However, more work is required to gain detailed information about gut microbial compositional changes and their associated impact with these types of diseases, and additional tools are required to find ways to determine associated changes easily and rapidly.

To reach these initial goals, we devised and carried out a two-stage case-control metagenome-wide association study (MGWAS) based on deep next-generation shotgun sequencing of DNA extracted from the stool samples from a total of 345 Chinese T2D patients and non-diabetic controls. From this we pinpointed specific genetic and functional components of the gut metagenome associated with T2D (Supplementary Fig. 1). Our data provide insight into the characteristics of the gut metagenome related to T2D risk, a paradigm for future studies of the pathophysiological role of the gut metagenome in other relevant disorders, and the potential usefulness for a gut-microbiota-based approach for assessment of individuals at risk of such disorders.

Construction of a gut metagenome reference

To identify metagenomic markers associated with T2D, we first developed a comprehensive metagenome reference gene set that included genetic information from Chinese individuals and T2D-specific gut microbiota, as the currently available metagenomic reference (the MetaHIT gene catalogue) did not include such data. We

¹002-Shenzhen, Shenzhen 518083, China; ²Shenzhen Second People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518035, China; ³Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China; ⁴Medical Research Center of Guangzhou General Hospital, Guangzhou Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China; ⁵The Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, DK-2300 Copenhagen, Denmark; ⁶Department of Integrative Biology and Department of Statistics, University of California Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA; ⁷Department of Structural Biology, VIB, 1050 Brussels, Belgium; ⁸Department of Applied Biological Sciences (DBS), Vrije Universiteit Brussel, 1050 Brussels, Belgium; ⁹Institut National de Recherche en Agroalimentaire, 76320 Jouy en Josas, France; ¹⁰State Key Laboratory of Pathogen and Microbiology, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology, Beijing 100071, China; ¹¹Institute of Biomedical Sciences, University of Copenhagen; and Faculty of Health Sciences, University of Aarhus, DK-8000 Aarhus, Denmark; ¹²The AgriGen Research Institute, DK-2820 Gentofte, Denmark; ¹³Department of Biology, University of Copenhagen, DK-2200 Copenhagen, Denmark.

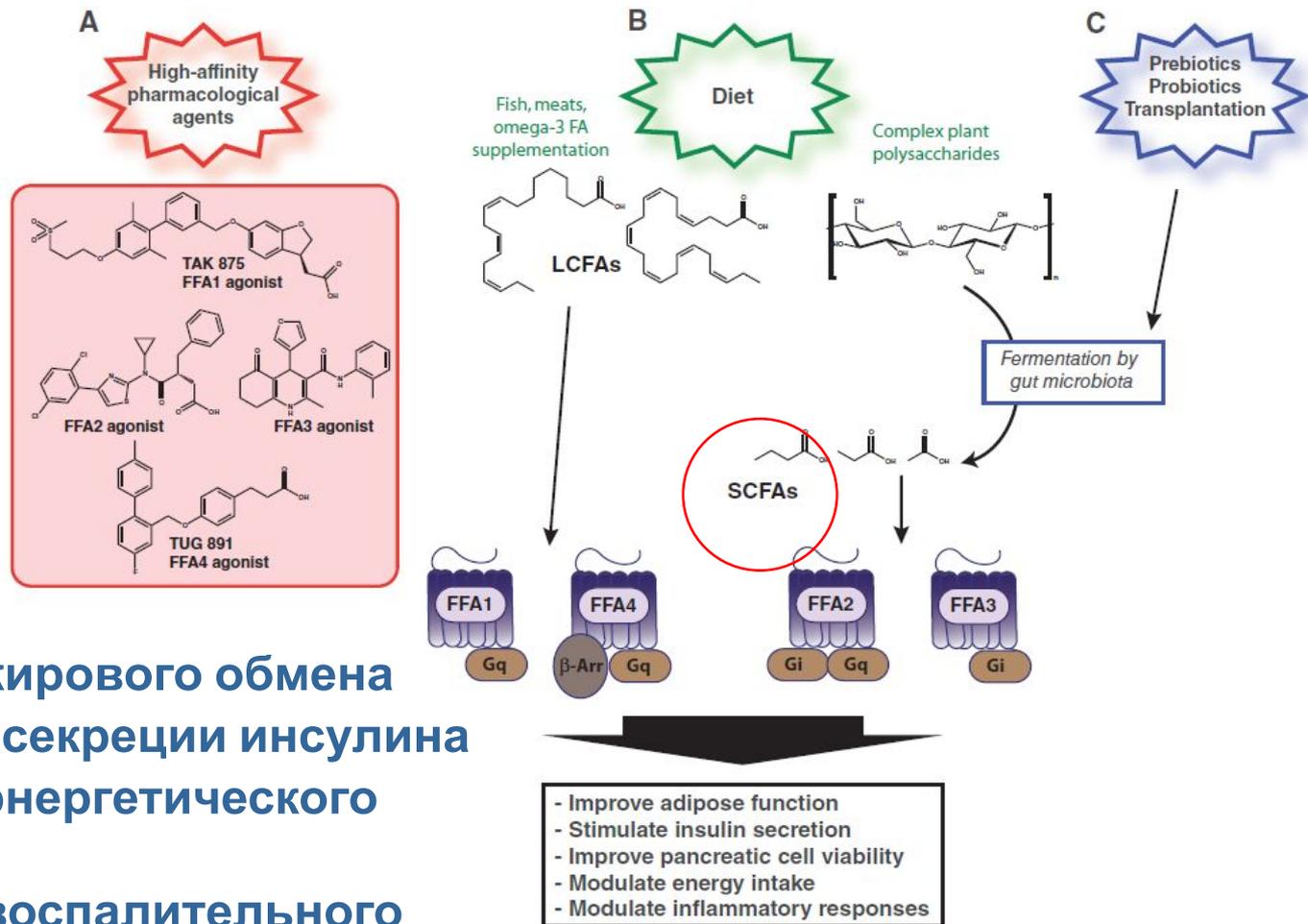
*These authors contributed equally to this work.

Рецепторы как терапевтические мишени

- **Ядерные** рецепторы:
 - Агонисты и модуляторы PPAR-γ (**МС**, **СД** и **НАЖБП**)
 - Глитазоны (троглитазон, росиглитазон и пиоглитазон)
 - INT131 – модулятор нетиазолидиндионового ряда
 - Природные агонисты PPAR-γ – метаболиты флавоноидов [эхинацея, шалфей], ПНЖК: докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты [сардины, сельдь, семга, корюшка], фитановая кислота [морские водоросли])
 - **Агонисты** фарнезоидного X-рецептора (FXR):
 - ЖК, в т.ч. ХДХК и обетихолева кислота (ОХК) (**НАЖБП**, **ПБЦ** и **СД**)
 - **Активаторы** орфановых рецепторов HNF4α
 - Альверина цитрат (**ВЗК**)
- **Рецепторы жирных кислот**:
 - Глитазоны (троглитазон, росиглитазон)

Рецепторы жирных кислот (FFA1–4) как терапевтические мишени

- **A** – ЛС, в том числе на основе НМС
- **B** – диета (омега-3-ЖК, пищевые волокна, **КЖК**)
- **C** – модуляция микробиоты (пребиотики, пробиотики, **метабиотик и**)
- **Улучшение жирового обмена**
- **Стимуляция секреции инсулина**
- **Модуляция энергетического обмена**
- **Модуляция воспалительного ответа**



ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ

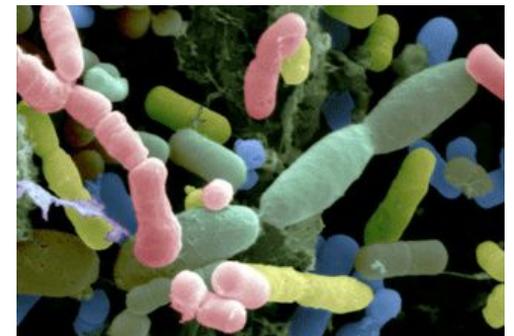
CAUSES

OF MICROBIOTA MODIFICATIONS

- **АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ**
 - **НЕДОСТАТОЧНОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН, НЕПОЛНОЦЕННОЕ ПИТАНИЕ**
 - **СТРЕСС**
 - **КИШЕЧНЫЕ И ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ**
 - **ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
 - **СНИЖЕНИЕ ИММУНИТЕТА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ**
- **Antibiotics Treatment**
 - **Insufficient use of food fibers, defective nutrition**
 - **Emotional stress**
 - **Intestinal and others infections**
 - **Chronicle Diseases**
 - **Decrease of immunity and nonspecific resistance**

Синдром эндоэкологической недостаточности

- Функциональные и морфологические изменения органов
- Кишечная диспепсия
- Дисбиоз
- Метаболические расстройства
- Изменения пищевого статуса

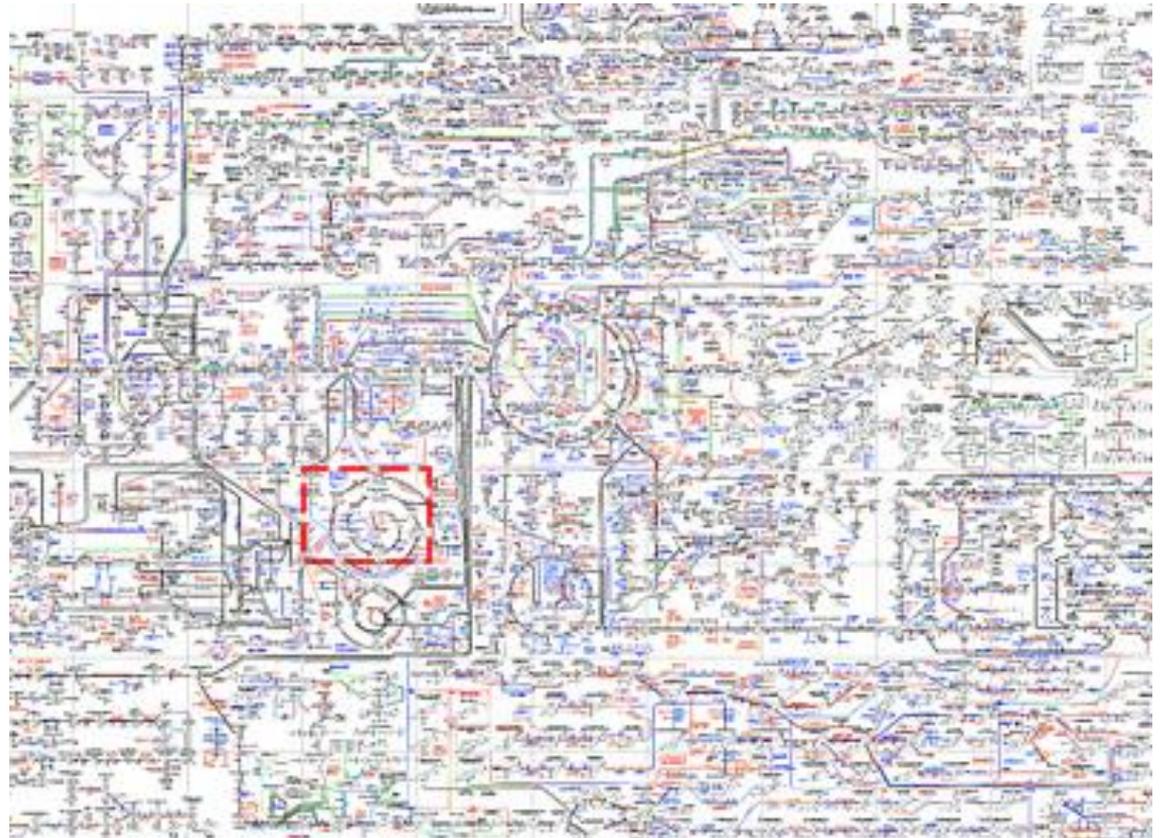


Концепция метаболического дисбиоза

- При абсолютном большинстве заболеваний органов пищеварения и многих заболеваниях внутренних органов наблюдаются нарушения микробиоценоза кишечника (как первичные, так и вторичные), проявляющиеся прежде всего изменением микробного метаболизма (**метаболический дисбиоз**)
- Метаболический дисбиоз не обязательно (не всегда) сопровождается значимыми изменениями качественного и/или количественного состава микробиоты (**микробиологический, или таксономический, дисбиоз**) (Ситкин С.И. с соавт.)

Метаболом – комплекс всех низкомолекулярных метаболитов

Пептиды
Олигонуклеотиды
Сахара
Нуклеозиды
Органические кислоты
Кетоновые тела
Альдегиды
Амины
Аминокислоты
Липиды
Стероиды
Алкалоиды
Лекарства
(ксенобиотики)



Возможности метаболомики в клинической медицине

- **Ранняя диагностика** заболеваний, в том числе, онкологических, и их прогноз (идентификация биомаркеров и предикторов развития заболевания)
- Изучение взаимодействия организма **человека и его микробиоты**
- Оценка эффективности **лекарственных препаратов**, в том числе пробиотиков, пребиотиков, **метабиотиков**, а также **восприимчивости к ним**
- Оценка функциональности **продуктов питания**
- **Конечная цель** (как и всех остальных «ОМИК»-технологий) – **персонализированный подход к здоровью человека**

Метабиотики

- Метабиотики -это структурные компоненты пробиотических (синбиотических) микроорганизмов и (или) их метаболитов, и (или) сигнальные молекулы, способные оптимизировать физиологические функции, регуляторные, метаболические и (или) поведенческие реакции через модификацию индигенной микрофлоры или эукариотических клеток хозяина.
- (Б.А.Шендеров, 2017г.)

Преимущества метабитиков в сравнении с пробиотиками

- Известная химическая структура (предсказуемость, контроль)
 - Безопасность
 - Большая точность дозирования
 - Большая длительность сохранности
 - Лучшая всасываемость и метаболизация
 - Большая и более быстрая элиминация
 -
 -
- Б.А.Шендеров, 2017г.

Активный ингредиент «Метабиотик» на основе метаболитов B.subtilis

Обще-
укрепляющее
действие

Иммуно-
модулирующе
е действие

Гепато-
протекторное
действие

Ферменты для
улучшения
пищеварения

Гиполипид-
емическое
действие

рациональная комбинация с другими активными ингредиентами

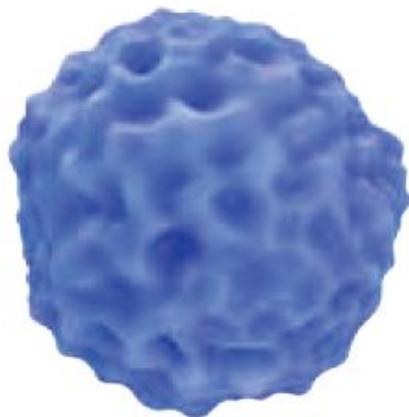




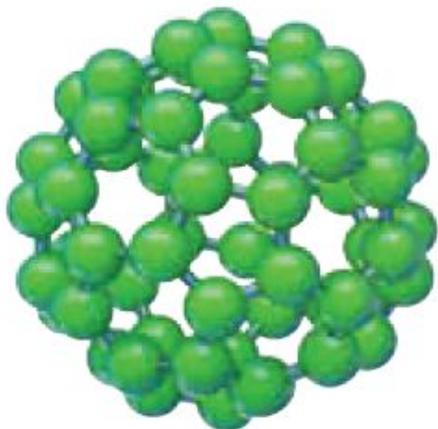
БАКТИСТАТИН®

уникальный комплекс
дополняющих друг друга 3-х природных
КОМПОНЕНТОВ

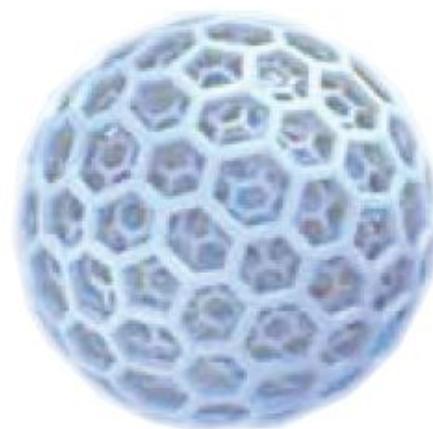
1 Пробиотический
компонент
(метаболиты *Bacillus subtilis*)



2 Пребиотический
компонент



3 Природный сорбент
(цеолит)



Изменения показателей липидного обмена на фоне терапии БАКТИСТАТИНОМ

Показатель	Хронический гастродуоденит		Язвенная болезнь		Хронический панкреатит	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий холестерин, ммоль/л	4,79±0,11	4,92±0,16	5,11±0,14	5,23±0,15	6,9±0,22	5,8±0,17*
Триглицериды, ммоль/л	1,24±0,05	0,82±0,05*	1,36±0,06	0,94±0,05*	1,64±0,11	1,47±0,07
ЛПВП, ммоль/л	1,18±0,04	1,4±0,04*	1,22±0,06	1,51±0,06*	0,82±0,03	1,1±0,04*
ЛПНП, ммоль/л	2,39±0,18	2,45±0,10	2,50±0,14	2,48±0,12	4,4±0,20	3,26±0,11*
ЛПОНП, ммоль/л	0,75±0,02	0,67±0,02	0,84±0,02	0,71±0,02	1,02±0,05	0,86±0,03
Коэффициент атерогенности	3,15±0,05	2,41±0,10	3,18±0,06	2,46±0,08	7,41±0,10	4,27±0,08*

* - различия статистически достоверны (p<0,05).

Опыт использования пробиотиков для достижения эрадикации НР

Пробиотики в составе комплексной эрадикационной терапии	Пробиотики в качестве монотерапии
<ul style="list-style-type: none">• <i>Bacillus clausii</i> (Nista E.S. et al. 2004)• <i>Lactobacillus casei</i> (Tursi A. et al. 2004, Sykora J. et al. 2005)• Lactic acid bacteria (Plewinska E.M. et al., 2005)• <i>Bacillus subtilis</i> (Ткаченко Е.И. и соавт., 2005, 2006)• <i>Bifidobacterium</i> (Ткаченко Е.И. и соавт., 2004)• <i>Lactobacillus GG</i> в (Armuizzi A., Gremolini F. et al., 2005)• <i>Enterococcus faecium</i> (Симаненков В.И. и соавт., 2004, Ткаченко Е.И. и соавт., 2006)• <i>Bifidobacterium animalis</i> and <i>Lactobacillus casei</i> (Goldman C.G. et al., 2006)• <i>Bifidobacterium longum</i> and <i>Enterococcus faecium</i> (Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., 2005)	<ul style="list-style-type: none">• <i>Lactobacillus salivarius</i> (Aiba Y. 1998)• <i>Lactobacillus johnsonii</i> LA1, <i>Lactobacillus casei</i> YIT 9029 и <i>Lactobacillus amylovorus</i> DCE 471 (Avonts L. et al. 2001)• <i>Lactobacillus gasseri</i> (Sakamoto I. Et al., 2001)• <i>L. acidophilus</i> (Canducci F. et al. 2002)• <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactobacillus bulgaricus</i>, <i>Streptococcus thermophilus</i> (Wendakoon C.N. et al., 2002)• <i>Enterococcus faecium</i> (Симаненков В.И. и соавт., 2004, Ткаченко Е.И. и соавт., 2006)• <i>Saccharomyces boulardii</i> (Vandenplas Y. et al., 2005)

Феномен расплаты за достижения в фармакотерапии инфекций

- Элиминация ряда патогенов и открытие экологических ниш для новых возбудителей
- Антибиотикорезистентные штаммы
- Антибиотикоустойчивые биопленки
- Большая вирулентность штаммов и длительность колонизации биопленок
- Горизонтальный перенос плазмид или «островов патогенности» с появлением новых патогенных и вирулентных возбудителей
- Передача генов устойчивости к антибиотикам и токсинов «хорошими» лактобациллами и бифидобактериями, способными вызывать септические состояния
- Нарушение последовательности колонизации организма ребенка пробиотиками с развитием иммунных, аллергических и инфекционных осложнений. (Последовательность колонизации: стрепто-, энтеро-, стафилококки, кишечная палочка, далее – бифидо-, лактофлора, бактероиды)

«Инфекционный процесс-дисбиоз с превалярованием одного или нескольких возбудителей в составе микробиоценоза.»
А.Н. Суворов, 2014

«Остановите убийство полезных бактерий»
М. Блазер, *Natura*, 2011

I. Традиционные:

- Естественная конкуренция;
- Сыворотки;
- антибиотики;
- бактериофаги.

II. Новые:

- про- (пре-, сим-, син-, мета-) биотики и факторы микробного антагонизма;
- препараты на основе антисмысловых РНК (гибридизация образующихся молекул информационной РНК с искусственными фрагментами РНК, блокирующими синтез токсинов и т.п.);
- препараты, блокирующие образование регуляторов «чувства кворума», переход с планктонной на пленочную форму микроорганизмов



Структура пищи XXI века

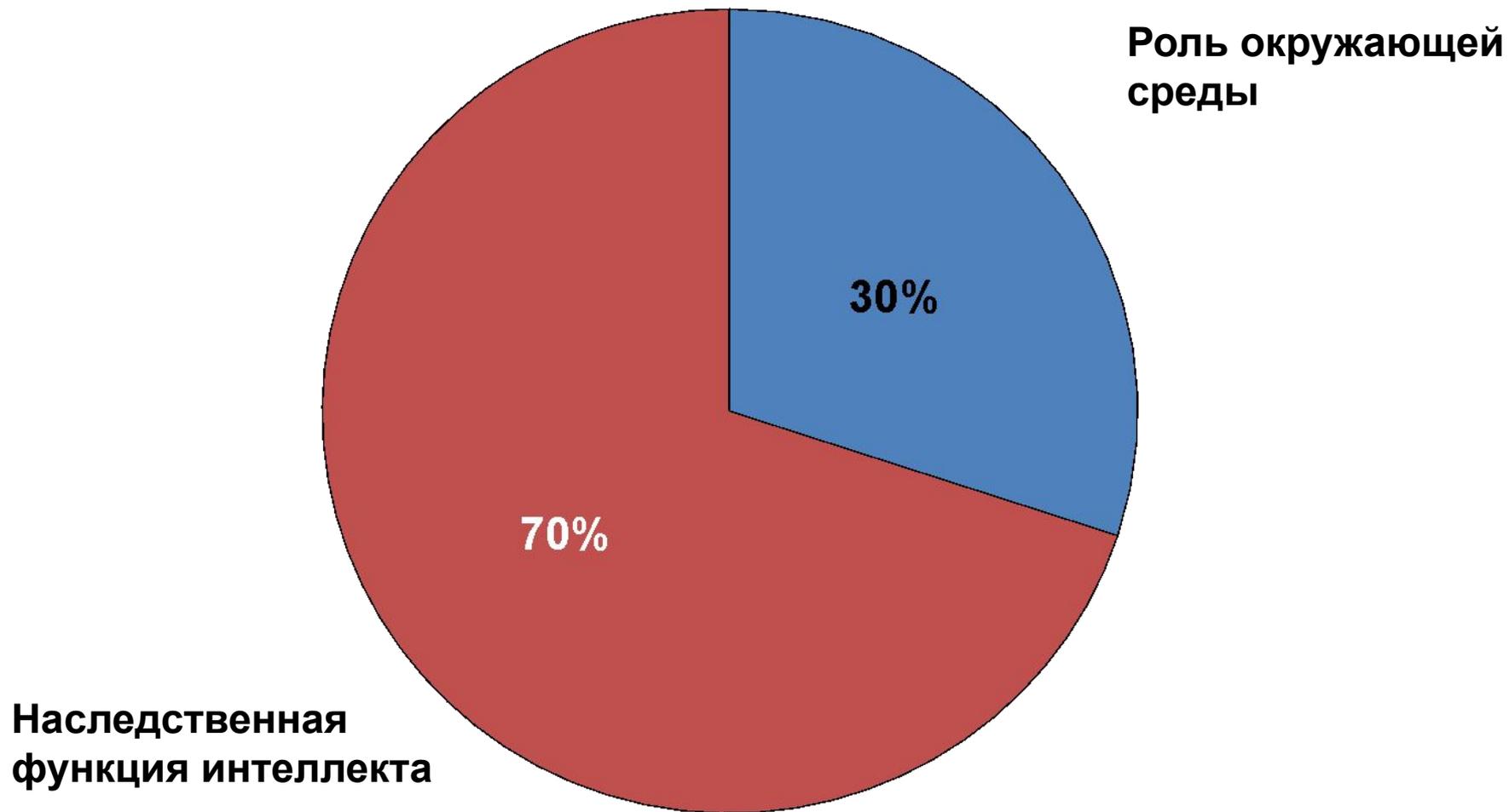
Определение функционального питания согласно ILSI Europe

Питание может называться **«функциональным»**, если удовлетворительным образом показано его **положительное воздействие на одну или несколько основных функций** организма человека, превышающее **обычный питательный эффект**, приводя либо к **улучшению состояния здоровья**, либо **снижению риска возникновения различных заболеваний**.

Категории продуктов функционального питания (M.V.Roberfroid, 2002)

- Дополнительно обогащенные каким-либо функциональным ингредиентом. Естественно содержащие требуемые количества функционального ингредиента или группы их;
- ингредиентом или группой их;
- Из которых удален компонент, препятствующий проявлению физиологической активности, присутствующих в них функциональных ингредиентов;
- Ингредиенты модифицированы таким образом, что начинают проявлять свою биологически активную физиологическую активность, или эта активность усиливается;
- При модификации биологическая усвояемость функциональных ингредиентов увеличивается;
- В результате применения комбинации вышеуказанных технологических приемов, приобретают способность сохранять или улучшать физическое и психическое здоровье человека и/или снижать риск возникновения заболеваний.

Обусловленность IQ



Факторы питания, оказывающие влияние на повышение уровня интеллекта

1. Повышение в рационе квоты белка (усиленное белково-энергетическое питание)
2. Восполнение йодо-дефицита (препараты йода) и его профилактика (йодированная соль)
3. Витаминизация пищи и употребление витаминоподобных веществ (препараты L-карнитина)
4. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника пробиотиками, метабиотиками и пребиотиками

Обучение

«Попытки повышения IQ путем целенаправленного обучения, улучшения жилищных условий, создания специальных классов оказались неэффективными.»

Г.Ю.Айзенк

*«Из общего правила о том, что мало что можно сделать для улучшения IQ, есть **одно исключение**: дети едят мало овощей и фруктов, если они начинают получать необходимую дозу витаминов и минеральных веществ, их IQ заметно возрастает.»*

Г.Ю. Айзенк





**Наука строится из фактов,
подобно тому,
как дом строится из кирпичей.
Но нагромождение фактов -
не есть наука, так же
как и нагромождение кирпичей -
не есть дом**

ПУАНКАРЕ Жюль-Анри

11 принципов структурно-функциональной организации эндогенного микробиоценоза (микробиоты) человека

- 1 – Человек с общебиологических позиций** – надорганизм, включающий геном, метаболом и протеом микроорганизмов, взаимозависимый от генотипа, возраста, пола, диеты, внешних воздействий и осуществляющий двойной контроль внутренней среды.
- 2 – Микробиота** распределена в виде микробных сообществ локусов и существует в виде планктона и биопленок, прикрепленных к стенке органа в пристеночном слое муцина.
- 3 – Микробы в биопленке** сбалансированы по видовому составу и функциональному распределению. Их социальное поведение (quorum sensing), отличное от индивидуального, обусловлено единой генетической системой сообщества, определяющей их трофические, метаболические и регуляторные связи между собой и с организмом хозяина.
- 4 – «Парацитология биопленки»** – структуры, похожей на орган, обеспечивает стабильное функционирование всего организма и его здоровья, участие в патогенезе и саногенезе различных заболеваний.
- 5 – Метаболические и регуляторные взаимосвязи** хозяина и микробиоты (синергизм, мутуализм, комменсализм, синтрофия, паразитизм, конкуренция) – единое целое.

11 принципов структурно-функциональной организации эндогенного микробиоценоза

(микробиоты) человека

6 – Микробиота человека наследственно обусловлена, генетически детерминирована, индивидуальна, специфична.

7 – Микроорганизмы биопленок и пробиотиков биологически несовместимы, но пробиотики влияют на «социальное поведение» микробиоты (конкуренция за рецепторы, метаболиты, выделение энтероцинов, снижение рН и др.).

8 – Микробиота – первичный защитный барьер организма.

9 – Инфекционные процессы полимикробны, протекают с участием представителей микробиоты и механизма транслокации микроорганизмов.

10 – Метаболиты микроорганизмов – фактор здоровья и долголетия (плазмалоген из мембраны анаэробов как регулятор обмена холестерина, липидов, окисления ПЖК, витамины и др.).

11 – Принципы лечения заболеваний: 1) коррекция микробиоты (про-, пре-, сим-, син-, метабиотики); 2) применение агонистов (антагонистов) рецепторов; 3) коррекция метаболического профиля заболеваний.

ПОСТУЛАТЫ ТЕОРИИ ПАТОЛОГИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, СВЯЗАННОЙ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

1. Нормальный биоценоз организма – одно из решающих условий здоровья.

2. Терапевтические инфекции обладают слабой вирулентностью и патогенностью и для формирования патологии требуют участия других факторов – «ФАКТОРОВ РИСКА».

3. Активация эндогенной микрофлоры, ранее существовавшей в организме по принципу мутуализма или комменсализма – завершающий этап снижения иммунобиологической защиты и формирования заболеваний.

4. Формируемая патология внутренних органов детерминирована иммунобиологическими свойствами активированной микрофлоры («терапевтические инфекции») и морфо-функциональными особенностями органа.

Единая многомерная медицина

Этапы диагностики, лечения и профилактики

- **I. Определение предрасположенности к заболеваниям:**
 - Определение мутаций в генах в доклиническую стадию;
 - Определение маркерных генов патологии (**Геномика человека и его микробиоты**)
- **II. а) Определение биологических индикаторов заболеваний:**
 - Определение для каждого заболевания качественного и количественного профиля всех синтезированных РНК, синтеза кодируемых ими белков, а также рибосомальных, транспортных и других РНК.
 - Определение микроРНК (19-22 нуклеотида, комплементарных участку м-РНК, подлежащему интактизации) (**Транскриптомика, РНомика**)
- **II. б). Определение специфических нозологических профилей метаболизма:**
 - Определение белков, соотношение концентраций метаболитов, связанных с энергетикой, метаболизмом, структурой и функцией органов;
 - Построение протеома, характерного для болезни (**Протеомика**)

Единая многомерная медицина

Этапы диагностики, лечения и профилактики

- **III. Изучение состояния эндогенного микробиоценоза и его регуляторных влияний (Микробиомика)**
- **IV. Определение состояния структуры и функции органов**
- **V. Диагностика:**
 - Построение многомерной компьютерной модели болезни на основе определенного адекватного для различных болезней комплекса маркёров с нужными характеристиками (чувствительность, специфичность, предсказательная способность)
- **VI. Лечение (молекулярная терапия)**
- **VII. Профилактика**

Принципы профилактики и лечения заболеваний

- Построение многомерной компьютерной модели организма (паспорт здоровья) с включением молекулярных предикторов, разработка социальных и профессиональных рекомендаций
- Коррекция микробиоты (про-, пре-, сим-, син- и метабиотики)
- Применение агонистов (антагонистов) рецепторов
- Коррекция метаболического профиля заболеваний

ЖИЗНЬ
подобна собачьей упряжке,
и если ты не идешь в голове,
ты всё время видишь одно и то же



Благодарю



за внимание!