

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ЭПИГЕНЕТИКУ: МЕХАНИЗМЫ, РОЛЬ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Айтбаев К. А.¹, Муркамилов И. Т.^{2,3}, Фомин В. В.⁴, Муркамилова Ж. А.⁵

¹ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины (Кыргызстан, г. Бишкек)

² Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева (Кыргызстан, г. Бишкек)

³ Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина (Кыргызстан, г. Бишкек)

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

⁵ Центр семейной медицины № 7 (Кыргызстан, г. Бишкек)

INFLUENCE OF GUT MICROBIOTA ON EPIGENETICS: MECHANISMS, ROLE IN THE DEVELOPMENT OF DISEASES, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POTENTIAL

Aitbaev K. A.¹, Murkamilov I. T.^{2,3}, Fomin V. V.⁴, Murkamilova Zh. A.⁵

¹ Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine (Bishkek, Kyrgyzstan)

² Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev (Bishkek, Kyrgyzstan)

³ Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin (Bishkek, Kyrgyzstan)

⁴ FSAEI HE First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov (Moscow, Russia)

⁵ Family Medicine Center № 7 (Bishkek, Kyrgyzstan)

Для цитирования: Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А. Влияние кишечной микробиоты на эпигенетику: механизмы, роль в развитии заболеваний, диагностический и терапевтический потенциал. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 122–129.

For citation: Aitbaev K. A., Murkamilov I. T., Fomin V. V., Murkamilova Zh. A. Influence of gut microbiota on epigenetics: mechanisms, role in the development of diseases, diagnostic and therapeutic potential. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 122–129.

Айтбаев К. А.

Aitbaev K. A.

murkamilov.i@mail.ru

Айтбаев К. А. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины.

Муркамилов И. Т. — к.м.н., врач-нефролог. Председатель правления общества специалистов по хронической болезни почек.

Фомин В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по научно-исследовательской и клинической работе, зав. каф. факультетской терапии № 1. Главный внештатный специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения города Москвы.

Муркамилова Ж. А. — врач-терапевт.

Aitbaev K. A. — professor, doctor of medical sciences, Head of the Laboratory of Pathological Physiology

Murkamilov I. T. — candidate of medical sciences. Chairman of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease

Fomin V. V. — professor, doctor of medical sciences, Corresponding member RAS, vice-rector for research and clinical work, head. Chair of Faculty Therapy № 1. The chief freelance specialist of general medical practice of the Moscow City Health Department

Murkamilova Zh. A. — Therapist

Резюме

Разработка и внедрение в практику высокопроизводительных молекулярно-генетических методов позволили, в последние годы, повысить наши знания об эпигеноме и микробиоме, что, в свою очередь, пролило свет на механизмы развития различных патологий, таких как рак, иммуно-опосредованные, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания. Было выяснено, что дисбиоз кишечной микробиоты (КМ), который часто сопровождает эти заболевания, может влиять на эпигенетические механизмы регуляции активности отдельных генов как непосредственно через изменение состава КМ, так и косвенно, через изменения их метаболитов, которые представляют собой различные биологически активные вещества (короткоцепочечные жирные кислоты, биотин, фолиевая кислота и другие биологически активные молекулы). И действительно, корреляции между эпигенетическими механизмами регуляции активности генов хозяина, с одной стороны, и изменениями в составе его микробиоты кишечника или метаболитов, продуцируемых кишечными микроорганизмами — с другой, были установлены при некоторых заболеваниях. Всё это послужило основанием предполагать, что КМ может стать диагностическим маркером для определенных болезней, а сбалансирование дисбактериоза КМ путем трансплантации в неё здоровой микрофлоры — эффективной терапевтической стратегией. В данной статье мы обсуждаем связь между дисбактериозом кишечной микробиоты и эпигеномом хозяина, а также возможность использования микробиома и эпигенома в качестве диагностических и терапевтических мишеней.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, эпигеном, регуляция

Summary

The development and introduction of high-performance molecular genetic methods into practice allowed us, in recent years, to increase our knowledge of the epigenome and microbiome, which shed light on the mechanisms of development of various pathologies, such as cancer, immune-mediated, metabolic and cardiovascular diseases. It was found that the dysbiosis of gut microbiota (GM), which often accompanies these diseases, can affect the epigenetic mechanisms of the regulation of the activity of individual genes either directly through a change in the composition of GM, or indirectly, through changes in metabolites, which are various biologically active substances (short-chain fatty acids, biotin, folic acid and other biologically active molecules). Indeed, correlations between epigenetic mechanisms regulating the activity of host genes, on one hand, and changes in the composition of its gut microbiota or metabolites produced by intestinal microorganisms, on the other, have been established in certain diseases. It served as the basis for assuming that GM can become a diagnostic marker for certain diseases, and that treating the intestinal dysbiosis by transplanting healthy microflora is an effective therapeutic strategy. In this article, we discuss the relationship between dysbiosis of the gut microbiota and the host's epigenome, as well as the possibility of using the microbiome and epigenome as diagnostic and therapeutic targets.

Key words: gut microbiota, dysbiosis, epigenome, regulation

Введение

В настоящее время принято считать, что наряду с «генетическими процессами», сохраняющими или изменяющими первичную последовательность нуклеотидов в составе ДНК, в клетках развиваются и «эпигенетические процессы», которые модулируют характер экспрессии генов [1]. Эпигенетические процессы – это прямые наследственные изменения экспрессии генов без каких-либо нарушений в последовательности ДНК, когда активные или молчащие состояния генов контролируются путём добавления или удаления химических модификаций в хроматине [2,3]. Эти модификации включают метилирование ДНК и различные посттрансляционные изменения гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и т.д.). У млекопитающих метилирование ДНК связано, главным образом, с присоединением метильных групп (–CH₃) к остаткам цитозина, присутствующим на сайтах CpG [4]. Гиперметилирование промоторных областей генов обычно вызывает транскрипционное молчание, тогда как гипометилирование – стимулирует экспрессию гена. Третий механизм эпигенетической регуляции – это связывание матричных РНК с некодирующими РНК (нкРНК). Последние делятся на два основных класса: малые нкРНК (<200 нуклеотидов), и длинные нкРНК (> 200 нуклеотидов). Среди малых РНК наиболее изученными являются микро-РНК, которые регулируют экспрессию гена-мишени либо путём подавления трансляции, либо вызывая деградацию соответствующего РНК-мессенджера [5].

В свою очередь, на профиль эпигенетики может оказывать влияние кишечная микробиота (КМ) [6,7]. Механизм этого влияния связывают с кишечным дисбактериозом, т.е. негативными изменениями в составе микробиоты кишечника, вызванными факторами окружающей среды (диета, возраст, токсичные химические вещества и фармакологические агенты) [8]. Экспериментальные исследования, выполненные в данном направлении, показали зна-

чительную взаимосвязь между преобладающими таксономическими группами бактерий и структурами метилирования хозяина в кишечнике человека [9]. Кроме того, продемонстрировано сильное влияние на регуляцию эпигенетического программирования таких микробных метаболитов как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [10].

Ещё несколько лет назад анализ эпигенома, в том числе метилирования ДНК и модификаций гистонов, включал использование общих или locus-специфических методов, таких как высокоэффективный капиллярный электрофорез (ВЭКЭ), масс-спектрометрия (МС) и вестерн-блоттинг [8]. Однако, недавно разработанные полногеномные высокопроизводительные технологии, такие как полногеномное бисульфитное секвенирование (WGBS, whole-genome bisulfite sequencing), бисульфитное секвенирование ограниченных наборов геномных локусов (RRBS, reduced representation bisulfite sequencing), метилированная ДНК-иммунопреципитация с последующим секвенированием (MeDIP-seq, Methylated DNA immunoprecipitation sequencing) для анализа метилирования ДНК и ChIP-seq (chromatin immunoprecipitation sequencing) метод (анализ ДНК-белковых взаимодействий, основанный на иммунопреципитации хроматина и высокоэффективном секвенировании ДНК) для изучения гистоновых модификаций [8,11], произвели революцию в эпигенетических исследованиях и сделали возможным определение связи между эпигеномом и микробиомом кишечника. В данной статье мы рассмотрим роль кишечных микроорганизмов в эпигенетической регуляции активности генов с позиций влияния дисбактериоза на этот процесс, причинную связь между микробиомом кишечника и эпигенетическими модификациями хозяина при некоторых заболеваниях, а также диагностические и терапевтические аспекты влияния КМ на эпигенетическую регуляцию.

Дисбактериоз кишечника и болезни

Дисбактериоз кишечной микробиоты

Многочисленные исследования кишечной микробиоты человека, выполненные в последние десятилетия с помощью высокопроизводительных молекулярно-генетических методов видовой идентификации микроорганизмов (например, секвенирование 16S рибосомальной РНК) показали, что состав кишечной микробиоты широко варьирует между индивидами, но в основном (более 90%) состоит из родов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [12]. При этом установлено, что в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека обитает приблизительно 10^{14} микробов (в расчёте на 1 г его содержимого), а число видов кишечных бактерий может превышать 5000. Эта огромная и разнообразная по видовому составу популяция микроорганизмов является высокоорганизованной и играет решающую роль в поддержании гомеостаза и здоровья хозяина [13].

Впервые термин «дисбактериоз» ввёл в употребление русский учёный Мечников, подразумевая под этим понятием нарушение баланса (имбаланс) между полезными и вредными микробами

кишечника [14]. В настоящее время это понятие расширено и включает в себя состояния, при которых изменения в разнообразии и количестве кишечной микробиоты, а также их метаболической активности и локальном распределении, оказывают вредные эффекты на хозяина [15]. Фактически, дисбактериоз указывает на увеличение в составе КМ популяции кишечных бактерий с патогенными свойствами, которые могут, при определённых условиях, вызывать развитие заболевания [16]. Например, при ВЗК часто наблюдается увеличение числа *Fusobacterium* – патогенной бактерии, которая впервые была обнаружена при раке толстой кишки [17]. Дисбактериоз кишечника может быть вызван различными факторами окружающей среды, в том числе такими как диета, стресс, воздействие антибиотиков, токсинов, лекарств и патогенов [16, 18–20]. Ниже рассматриваются данные относительно прямого или косвенного влияния дисбактериоза кишечника на развитие иммунных и других заболеваний человека.

Дисбактериоз кишечника и болезни

Дисбактериоз кишечника тесно связан с системными иммунными заболеваниями, включая ВЗК, рассеянный склероз (РС) и аутоиммунные заболевания [21–23]. Результаты некоторых исследований показали, что дисбактериоз в кишечном тракте влияет на развитие системных иммунных заболеваний с помощью таких механизмов, как изменения в проницаемости кишечной стенки и секреции микробных ферментов [23]. Так, снижение продукции КЦЖК при дисбактериозе, как выяснилось, имеет значительные последствия для регуляции иммунной системы, включая нарушение кишечного барьера и снижение противовоспалительного эффекта [24]. При дисбактериозе кишечника патогенные бактерии повышают проницаемость кишечного барьера, вследствие чего патогены могут легко проникать в циркуляцию, вызывая у хозяина такие заболевания, как ВЗК [25]. Кроме того, γ -глутамилтрансферазы (трансглутаминазы, Tgs), секретируемые микробиотой кишечника в условиях дисбактериоза, приводят

к изменённой посттрансляционной модификации пептидов в просвете кишечника, активируя каскады иммунного ответа, которые инициируют патологические аутоиммунные процессы [23].

По оценкам, дисбактериоз кишечника влияет также на ряд других заболеваний. Например, Jiang et al. [26] недавно установили, что кишечный дисбактериоз увеличивает проницаемость кишечника и гематоэнцефалический барьер, что приводит к активации болезни Альцгеймера. Tang et al. [27] сделали обзор метаболических путей, таких как триметиламин/триметиламин-N-оксид, путь КЦЖК, первичный и вторичный пути желчных кислот, которые связывают микробиоту кишечника с сердечно-сосудистыми или кардио-метаболическими заболеваниями. Другие исследователи показали, что дисбактериоз ассоциирован также с гипертензией, индуцированной обструктивной апноэ сна [28], и метаболическими заболеваниями (например, с ожирением и нарушениями функции печени) [29,30].

Дисбактериоз кишечника и эпигенетическая регуляция

Прямая связь между кишечным микробиомом и эпигенетической регуляцией

Исследования показали, что микробиота кишечника может влиять на эпигенетическую регуляцию иммунного гомеостаза путем прямого взаимодействия с инвариантными натуральными киллерами (iNKTs, invariant natural killer T) [31]. iNKT-клетки играют важную роль при язвенном колите (ЯК), ВЗК и астме, распознавая липидные антигены, представленные молекулами CD1d и секретируя провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-4 (IL-4) и IL-13 [32]. Olszak et al. [31] сообщили, что микробное воздействие на iNKT-клетки протобионтных мышей снижало ДНК-метилирование гена, кодирующего

лиганд хемокина CXCL16 (Cxcl16), и уменьшало его экспрессию. Cxcl16 действует как хемоаттрактант активированных Т-клеток CD8, NKT-клеток и Th1-поляризованных Т-клеток, и поэтому пониженные уровни Cxcl16 приводят к меньшему накоплению iNKT и улучшают барьерную функцию [33]. В этой связи, авторы указывают на важность контакта организма хозяина с комменсальными микробами в раннем возрасте для защиты от иммуноопосредованных заболеваний, таких как КВЗ и астма, посредством ограничения продолжительности активации сигнального пути iNKT.

Косвенная (через метаболиты) связь между КМ и эпигенетической регуляцией

Пищевые вещества, благодаря прямому контакту с микробиотой в ЖКТ, могут вызывать быстрые изменения в составе КМ и, таким образом, способствовать развитию заболеваний, связанных с дисбактериозом [34]. В то же время, сдвиги в составе микрофлоры кишечника сопровождаются изменениями и в микробных метаболитах, которые

могут быть непрямыми регуляторами эпигенома хозяина. Так, например, микроорганизмы кишечника продуцируют различные низкомолекулярные биологически активные вещества, включая КЦЖК, биотин, фолат и витамин В2, которые оказывают благотворное влияние на физиологическую и эпигенетическую регуляцию [35].

Витамины группы В, продуцируемые микробиотой кишечника

Большинство витаминов группы В, такие как рибофлавин (витамин В2), ниацин (витамин В3), пантотеновая кислота (витамин В5) и биотин (витамин В7), синтезируются кишечной микробиотой [36]. Клетки млекопитающих не могут синтезировать витамины группы В и поэтому потребности организма в них частично удовлетворяются за счёт микроорганизмов кишечника. Кроме того, витамины группы В, продуцируемые микробиотой кишечника, вносят значительный вклад в эпигенетические процессы. Например, витамины группы В действуют как кофакторы ферментов, участвующих в эпигенетических процессах [37]. Никотинамидадениндинуклеотид (НАД), активная форма ниацина, является кофактором NAD-зависимых гистондеацетилаз (HDAC, histone deacetylases), которые катализируют деацетилирование гистонов [38]. Пантотенат является основным донором ацетильной группы в конверсии коэнзима А (Co-A) в ацетил-CoA [39]. Адекватные запасы ацетил-CoA поддерживают ацетил-CoA-зависимое ацетилирование гистонов [40]. Биотинилирование гистонов [41] влияет на нестабильность хроматина и, следовательно, на клеточную пролиферацию,

подавление генов и восстановление ДНК [42]. Фолат является основным донором метильной группы при синтезе предшественников нуклеиновых кислот и метилировании ДНК [43]. Фолат, в основном, поступает с пищей; однако он может быть синтезирован и кишечными микроорганизмами, такими как *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium longum* [44,45]. Рибофлавин (витамин В2) служит в качестве кофактора метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), который является фолатзависимым ферментом, участвующим в одноуглеродном метаболизме, включая метилирование ДНК [46]. Благодаря прямому вовлечению в качестве коэнзима в метилирование ДНК, роль фолата в эпигенетической регуляции хорошо изучена. Однако его роль в качестве микробного метаболита в эпигенетической регуляции остается неизвестной [43]. Согласно Nagy-Szakal et al. [47], добавление беременным мышам в корм микронутриентов с метиловыми донорами (фолат, бетаин, холин и витамин В12), значительно изменяет состав микробиоты у потомства, что указывает на предполагаемую роль метаболизированного микробиотой фолата в эпигенетической регуляции.

КЦЖК

Наиболее популярными и хорошо изученными микробными метаболитами являются КЦЖК, полученные из неусвояемых углеводов в качестве субстратов микробной ферментации. К непереваживаемым углеводам относятся пищевые волокна, устойчивый крахмал, олигосахариды и полисахариды клеточной стенки растений [48]. Преобладающими КЦЖК являются ацетат, бутират и пропионат, которые продуцируются, главным образом, в слепой кишке и проксимальном отделе толстой кишки в молярном отношении 3: 1: 1 [49]. Теоретически предполагается, что 10 г неусвояемой углеводной ферментации даёт около 100 ммоль КЦЖК [50]. Основные группы кишечных микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК, перечислены в обзоре Macfarlane et al. [48]. КЦЖК поглощаются в слепой кишке и проксимальном отделе толстого кишечника, откуда они впоследствии поступают в брыжеечную вену и далее в определенные ткани; например, бутират поглощается больше эпителием толстой кишки, тогда как пропионат преимущественно используется печенью [51]. КЦЖК вносят существенный вклад в ежедневную потребность клеток в энергии и оказывают физиологические

и эпигеномно-регуляторные эффекты в различных тканях [48].

Среди всех КЦЖК особое внимание уделяется бутирату – основному источнику энергии для эпителиальных клеток кишечника [52]. Наиболее важными бактериями, продуцирующими бутират, являются *Faecalibacterium prausnitzii* (кlostридиальный кластер IV), *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* и *Roseburia* (кlostридиальный кластер XIVa) [52]. Их эпигенетические функции как естественных ингибиторов гистоновой деацетилазы (HDACi) хорошо установлены [53]. HDAC и гистон-ацетилтрансферазы (HAT, histone acetyltransferases) являются ключевыми ферментами, которые регулируют экспрессию гена путем модуляции ацетилирования гистонов. В то же время бутират является более мощным природным HDACi, так как ингибирует активность HDAC1/2, тогда как ацетат и пропионат селективно ингибируют только HDAC2 и HDAC3, соответственно [54,55]. Эта особенность используется в качестве терапевтической стратегии лечения таких заболеваний, как диабет 2 типа [56], рак и KB3 [57,58].

Дисбактериоз и эпигенетическая регуляция заболеваний

В ряде исследований проведена оценка влияния абerrантного микробиома кишечника на эпигенетическую модуляцию заболеваний. Так, в недавнем экспериментальном исследовании установлена корреляция между преобладающей микробиотой кишечника и дифференцированным метилированием ДНК генов, связанных с развитием ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [9]. В другом экспериментальном когортном исследовании Tachibana et al. [59] изучили возможность влияния материнской КМ на риск развития плода с диабетом 2 типа путем определения статуса метилирования ДНК с использованием высокопроизводительного метода Infinium HumanMethylation450 BeadChip (Illumina) у 10 беременных женщин. В образцах пуповины они выявили связь между долей *Firmicutes* в кишечнике матери и различными уровнями метилирования генов UBE2E2 и KCNQ1, которые участвуют в секреции инсулина. Это исследование обеспечило возможную связь между кишечной микробиотой и эпигенетическими процессами, в частности, метилированием СД2-ассоциированных генов; однако требуются дальнейшие исследования с использованием выборок значительно больших размеров.

Существующие данные свидетельствуют о том, что КЦЖК могут действовать в качестве промежуточных звеньев во взаимодействии между комменсальной микробиотой и эпигенетической

модификацией генома хозяина, что приводит к развитию ожирения, диабета и таких кишечных заболеваний как язвенный колит, болезнь Крона и рак толстой кишки [57, 60–63]. Так, Schwartz et al. [62] сообщили о различиях в микробиоте кишечника между стройными и тучными испытуемыми, а также о повышенной концентрации фекальных КЦЖК у людей с избыточным весом. Remely et al. [64] обнаружили более низкое разнообразие микробиоты и дефицит *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с ожирением и пациентов с СД 2 типа по сравнению с худыми лицами контрольной группы. При этом изменение состава микробиоты кишечника сопровождалось значительным снижением метилирования в промоторной области рецептора КЦЖК GPR41 / FFAR3 у пациентов с ожирением. На этом основании авторы полагают, что КЦЖК-продуцирующие бактерии опосредуют эпигенетическую регуляцию экспрессии генов.

При дисбактериозе кишечника снижение числа или отсутствие бактерий, продуцирующих бутират, часто наблюдается у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона [65,66]. Метаболомный анализ Nugent et al. [67] образцов ректальной биопсии у пациентов с колоректальными аденомами показал снижение уровня бутирата, возможно, из-за изменения метаболизма, вызванного дисбактериозом. Авторы исследования предполагают, что эти нарушения, вероятно, могут способствовать развитию аденомы и колоректального рака.

Диагностические и терапевтические аспекты влияния микробиома кишечника на эпигенетическую регуляцию

В последние годы проявляется всё больший интерес к возможности использования в клинической практике связи между дисбактериозом КМ и эпигенетическими механизмами регуляции активности генов. Это обусловлено убедительными данными, свидетельствующими в пользу того, что микробиота ЖКТ определяет экспрессию отдельных генов посредством эпигенетических механизмов, вследствие чего идентификация эпигеномных модификаций может стать эффективным подходом в диагностике и терапии определённых заболеваний [41]. В частности, абerrантное гиперметилирование специфических CpG-островков генов-супрессоров опухолевого роста, например, мутаций гена BRCA1, уже является хорошим биомаркером для выявления развития рака молочной железы [68]. Аналогичным образом, оценку изменений в составе КМ также можно использовать в качестве эффективного диагностического маркера для некоторых заболеваний, включая рак толстой кишки и ВЗК [69,70]. Это подтверждается изменениями в микробном сообществе (обогащение микроорганизмами рода *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Gemella*, *Leptotrichia* и, напротив, сокращение числа бактерий *Blautia*, *Sutterella*, *Collinsella aerofaciens*, *Alistipes*), которые были идентифицированы уже в ранней стадии

колоректального канцерогенеза, что означает возможность использования идентифицированных бактерий в качестве кандидатов на бактериальный маркер, ассоциированный с колоректальным раком [71]. Опубликовано несколько сообщений по дисбактериозу кишечника на ранней стадии ВЗК, где авторы также указывают на возможную роль микробиома кишечника в качестве диагностического маркера этих заболеваний [72,73].

Существуют исследования, свидетельствующие о возможности использования изменений в составе КМ и в качестве терапевтических маркеров. Так, Maslowski et al. [63] предложили использовать КЦЖК в качестве терапевтического агента, поскольку они могут контролировать воспалительные реакции при иммунных заболеваниях, таких как колит, артрит и астма через взаимодействие с КЦЖК-рецептором GPR43/FFAR2. Vrieze et al. [74] исследовали влияние трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) от худых доноров пациентам с метаболическим синдромом. Они обнаружили у реципиентов увеличение чувствительности к инсулину и числа бутират-продуцирующей микробиоты в фекалиях, что дало основание предположить возможность использования микробиоты в качестве терапевтических агентов [74].

Заключение

Недавние разработки в области молекулярно-генетических технологий с высокой пропускной способностью расширили наше понимание кишечного микробиома и эпигенома, что явилось ещё одним шагом к раскрытию механизмов патогенеза некоторых онкологических, иммуно-опосредованных, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Как следует из приведенных выше данных, на эпигенетическую регуляцию активности генов могут влиять различные факторы среды, и особенно те, которые изменяют состав кишечной микробиоты и их метаболитов.

При этом анализ эффектов дисбиоза КМ на эпигенетику хозяина при различных заболеваниях показывает, что связь между микробиомом кишечника и эпигеномом может быть использована в качестве эффективных диагностических и терапевтических маркеров некоторых заболеваний человека. Но так как исследования по диагностике и лечению заболеваний с использованием данных по связи между КМ и эпигеномом все еще находятся в зачаточном состоянии, то этот подход требует проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Cortessis V.K., Thomas D. C., Levine A. J. et al. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic modification of exposure-response relationships. *Hum Genet.* 2012; 131(10):1565–89. DOI:10.1007/s00439-012-1189-8.
2. Bannister A. J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research* 2011; 21(3):381–395. DOI:10.1038/cr.2011.22.
3. Kohli R. M., Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature* 2013; 502(7472):472–479. DOI:10.1038/nature12750.
4. Пендина А. А., Гринкевич В. В., Кузнецова Т. В., Баранов В. С. Метилирование ДНК – универсальный механизм регуляции активности генов. *Экологическая генетика* 2004; II (1):27–37.
Pendina A. A., Grinkevich V. V., Kuznetsova T. V., Baranov V. S. Metilirovanie DNK – universalniy mehanizm regulasii aktivnosti genov. Ekologicheskaya genetika. 2004; II (1):27–37.
5. Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;23:215–233. DOI:10.1016/j.cell.2009.01.002.
6. Wu H. J., Ivanov I. I., Darce J. et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity* 2010; 32: 815–827. DOI:10.1016/j.immuni.2010.06.001.
7. McLoughlin R. M., Mills K. H. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1097–107. quiz 1108–9. DOI:10.1016/j.jaci.2011.02.012.
8. Torano E. G., Garcia M. G., Fernandez-Morera J. L. et al. The Impact of External Factors on the Epigenome: In Utero and over Lifetime. *Biomed Res Int* 2016; s2568635. DOI:10.1155/2016/2568635.
9. Kumar H., Lund R., Laiho A. et al. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. *MBio* 2014; 5: e02113–14. DOI:10.1128/mBio.02113–14.
10. Krautkramer K. A., Kreznar J. H., Romano K. A. et al. Diet-Microbiota Interactions Mediate Global Epigenetic Programming in Multiple Host Tissues. *Mol Cell* 2016; 64: 982–92. DOI:10.1016/j.molcel.2016.10.025.
11. Lara E., Calvanese V., Fernandez A. F., Fraga M. F. Techniques to Study DNA Methylation and Histone Modification. *Springer: London* 2011; pp:21–39.
12. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174–180. DOI:10.1038/nature09944.
13. Eloe-Fadrosh E. A., Rasko D. A. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Ann Rev Med* 2013;64:145–163. DOI:10.1146/annurev-med-010312-133513.
14. Murray MPJ. *Encyclopedia of natural medicine*, 1988.
15. Hawrelak J. A., Myers S. P. The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev* 2004; 9:180–197. PMID:15253677.
16. Carding S., Verbeke K., Vipond D. T. et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26191. DOI:10.3402/mehd.v26.26191.
17. Strauss J., Kaplan G. G., Beck P. L. et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1971–1978. DOI:10.1002/ibd.21606.
18. Brown K., DeCoffe D., Molcan E., Gibson D. L. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* 2012;4:1095–1119. DOI:10.3390/nu4081095.
19. Tanaka S., Kobayashi T., Songjinda P. et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;56:80–87. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x.
20. O'Mahony S. M., Marchesi J. R., Scully P. et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009;65:263–7. DOI:10.1016/j.biopsych.2008.06.026.
21. Carrillo-Salinas F. J., Mestre L., Mecha M. et al. Gut dysbiosis and neuroimmune responses to brain infection with Theiler's murine encephalomyelitis virus. *Sci Rep* 2017;7:44377. DOI:10.1038/srep44377.
22. Zechner E. L. Inflammatory disease caused by intestinal pathobionts. *Curr Opin Microbiol* 2017;35:64–69. DOI:10.1016/j.mib.2017.01.011.
23. Lerner A., Aminov R., Matthias T. Transglutaminases in Dysbiosis As Potential Environmental Drivers of Autoimmunity. *Front Microbio* 2017; 8: 66. DOI:10.3389/fmicb.2017.00066.
24. Fukuda S., Toh H., Hase K. et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011;469:543–547. doi: 10.1038/nature09646.

25. Vindigni S. M., Zisman T. L., Suskind D. L., Damman C. J. The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: a tripartite pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9:606–25. DOI:10.1177/1756283X16644242.
26. Jiang C., Li G., Huang P. et al. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017;58(1):1–15. DOI:10.3233/JAD-161141.
27. Tang W. H., Kitai T., Hazen S. L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res* 2017; 120: 1183–1196. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
28. Durgan D. J. Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension: Role of the Gut Microbiota. *Curr Hypertens Rep* 2017;19: 35. DOI:10.1007/s11906–017–0732–3.
29. Nicolas S., Blasco-Baque V., Fournel A. et al. Transfer of dysbiotic gut microbiota has beneficial effects on host liver metabolism. *Mol Syst Biol* 2017;13:921. DOI:10.15252/msb.20167356.
30. Sen T., Cawthon C. R., Ihde B. T. et al. Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. *Physiol Behav* 2017;173:305–317. DOI:10.1016/j.physbeh.2017.02.027.
31. Olszak T., An D., Zeissig S. et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012;336:489–493. DOI:10.1126/science.1219328.
32. Cohen N. R., Garg S., Brenner M. B. Antigen Presentation by CD1 Lipids, T Cells, and NKT Cells in Microbial Immunity. *Adv Immunol* 2009; 102: 1–94. DOI:10.1016/S0065–2776(09)01201–2.
33. Matloubian M., David A., Engel S. et al. A transmembrane CXC chemokine is a ligand for HIV-coreceptor Bonzo. *Nat Immunol* 2000;1:298–304. DOI:10.1038/79738.
34. David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505:559–563. DOI:10.1038/nature12820.
35. Jeffery I. B., O'Toole P. W. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients* 2013;5:234–252. DOI:10.3390/nu5010234.
36. LeBlanc J. G., Milani C., de Giori G. S. et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24:160–168. DOI:10.1016/j.copbio.2012.08.005.
37. Shenderov B. A. Gut indigenous microbiota and epigenetics. *Microb Ecol Health Dis.* 2012;23:17461. DOI:10.3402/mehd.v23i0.17195.
38. Penberthy W. T., Kirkland J. B. *Present Knowledge in Nutrition*: Wiley-Blackwell 2012; pp:293–306. DOI:10.1002/9781119946045.
39. Siudeja K., Srinivasan B., Xu L. et al. Impaired Coenzyme A metabolism affects histone and tubulin acetylation in *Drosophila* and human cell models of pantothenate kinase associated neurodegeneration. *EMBO Mol Med* 2011;3:755–766. DOI:10.1002/emmm.201100180.
40. Cluntun A. A., Huang H., Dai L. et al. The rate of glycolysis quantitatively mediates specific histone acetylation sites. *Cancer Metab* 2015;3:10. DOI:10.3402/mehd.v24i0.20399.
41. Shenderov B. A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis* 2013;24:20399. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
42. Zemleni J. Uptake, localization, and noncarboxylase roles of biotin. *Annu Rev Nutr* 2005;25:175–196. DOI:10.1146/annurev.nutr.25.121304.131724.
43. Crider K. S., Yang T. P., Berry R. J., Bailey L. B. Folate and DNA Methylation: A Review of Molecular Mechanisms and the Evidence for Folate's Role. *Adv Nutr Int Rev J* 2012;3:21–38. DOI:10.3945/an.111.000992.
44. Pompei A., Cordisco L., Amaretti A. et al. Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:179–185. DOI:10.1128/AEM.01763–06.
45. Strozzi G. P., Mogna L. Quantification of folic acid in human feces after administration of Bifidobacterium probiotic strains. *J Clin Gastroenterol* 2008;2: S179–S184. DOI:10.1097/MCG.0b013e31818087d8.
46. Oommen A. M., Griffin J. B., Sarath G., Zemleni J. Roles for nutrients in epigenetic events. *J Nutr Biochem* 2005;16:747–747. DOI:10.1016/j.jnutbio.2004.08.004.
47. Nagy-Szakal D., Ross M. C., Dowd S. E. et al. Maternal micronutrients can modify colonic mucosal microbiota maturation in murine offspring. *Gut Microbes* 2012;3:426–433. DOI:10.4161/gmic.20697.
48. Macfarlane G. T., Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int* 2012; 95(1): 50–60. PMID:22468341.
49. Wong J. M., de Souza R., Kendall C. W. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:235–243. DOI:10.1097/00004836–200603000–00015.
50. Cummings J. H., Macfarlane G. T. Colonic microflora: nutrition and health. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif) 1997;13:476–478.
51. Cummings J. H., Pomare E. W., Branch W. J. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987;28:1221–1227.
52. Morrison D. J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016;7:189–200. DOI:10.1080/19490976.2015.1134082.
53. Ye J. Improving insulin sensitivity with HDAC inhibitor. *Diabetes*. 2013; 62: 685–687. DOI:10.2337/db12–1354
54. Soliman M. L., Rosenberger T. A. Acetate supplementation increases brain histone acetylation and inhibits histone deacetylase activity and expression. *Mol Cell Biochem* 2011;352:173–180. DOI:10.1007/s11010–011–0751–3.
55. Soliman M. L., Smith M. D., Houdek H. M., Rosenberger T. A. Acetate supplementation modulates brain histone acetylation and decreases interleukin-1 β expression in a rat model of neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 51. DOI:10.1186/1742–2094–9–51.
56. Wang J., Tang H., Zhang C. et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J* 2015;9:1–15. DOI:10.1038/ismej.2014.99.
57. Fofanova T. Y., Petrosino J. F., Kellermayer R. Microbiome-Epigenome Interactions and the Environmental Origins of Inflammatory Bowel Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:208–219. DOI:10.1097/MPG.0000000000000950.
58. Berni Canani R., Di Costanzo M., Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigenet* 2012;4:4. DOI:10.1186/1868–7083–4–4.
59. Tachibana K., Sakurai K., Watanabe M. et al. Associations between changes in the maternal gut microbiome and differentially methylated regions of diabetes-associated genes in fetuses: A pilot study from a birth cohort study. *J Diabetes Investig*. 2017; 8(4):550–553. DOI:10.1111/jdi.12598.
60. Puddu A., Sanguineti R., Montecucco F., Viviani G. L. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators of Inflammation* 2014;16:2021. DOI:10.1155/2014/162021.

61. *Duranton B., Keith G., Goss. et al.* Concomitant changes in polyamine pools and DNA methylation during growth inhibition of human colonic cancer cells. *Exp Cell Res* 1998;243:319–325.
62. *Schwartz A.* Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2009;187:190–195. DOI:10.1038/oby.2009.167.
63. *Maslowski K. M., Vieira A. T., Ng A. et al.* Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemo-attractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461:1282–1286. DOI:10.1038/nature08530.
64. *Remely M., Aumüller E., Merold C. et al.* Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity. *Gene* 2014;537:85–92. DOI:10.1016/j.gene.2013.11.081.
65. *Louis P., Flint H. J.* Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 2009;294:1–8. DOI:10.1111/j.1574–6968.2009.01514.x.
66. *Wang W., Chen L., Zhou R. et al.* Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2014;52:398–406. DOI:10.1128/JCM.01500–13.
67. *Nugent J. L., McCoy A. N., Addamo C. J. et al.* Altered tissue metabolites correlate with microbial dysbiosis in colorectal adenomas. *J Proteome Res* 2014; 13:1921–1929. DOI:10.1021/pr4009783.
68. *Rykova E. Y., Tsvetovskaya G. A., Sergeeva G. I. et al.* Methylation-based analysis of circulating DNA for breast tumor screening. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1137:232–235.
69. *Gagniere J., Raisch J., Veziant J. et al.* Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:501–518. DOI:10.3748/wjg.v22.i2.501.
70. *Dickson I.* Gut microbiota: Diagnosing IBD with the gut microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:195. DOI:10.1038/nrgastro.2017.25.
71. *Nakatsu G., Li X., Zhou H. et al.* Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. *Nat Commun* 2015; 6: 8727. DOI:10.1038/ncomms9727.
72. *Gevers D., Kugathasan S., Knights D. et al.* A Microbiome Foundation for the Study of Crohn's Disease. *Cell Host Microbe* 2017;21:301–304. DOI:10.1016/j.chom.2017.02.012.
73. *Gevers D., Kugathasan S., Denson L. A. et al.* The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15:382–392. DOI:10.1016/j.chom.2014.02.005.
74. *Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913–6.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2012.06.031.