

**І.В. Богадельніков, Н.І. Мужецька, О.В. Здирко, Ю.В. Вяльцева**

### **МІКРОБІОТА – ДРУГИЙ МОЗОК ЛЮДИНИ?**

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

*Цілісний характер колоніальної та міжклітинної організації мікробіоти людини, колективні, обов'язкові для усієї колонії форми поведінки, біосоціальні ознаки (бактерійний альтруїзм у вигляді апоптозу та автолізу в інтересах популяції), нестабільність генів, які відповідають за ці процеси, дозволяють розглядати мікробіоту як соціальне співтовариство, подібне до тварин та людей. Встановлення загальних нейротрансмітерів, які впливають як на головний мозок, так і на мікробіоту, наявність гомологічних рецепторів у мікробів та нервових клітин і загальних інформаційних агентів (малих молекул), їх структурна, кількісна (інформаційна) відповідність, вплив на соціальну поведінку людини дозволяє розглядати мікробіоту як аналог нервової системи.*

**Ключові слова:** мікробіота, соціальне співтовариство, аналог мозку.

Нині в свідомості лікарів і дослідників відбувається зміна відносно людської мікробіоти. Перш за все, це проявляється в зміні мікробіологічної парадигми – одноклітинні мікроорганізми розглядаються не як окремі клітини, а як цілісні мікробні асоціації, що виконують в організмі функції окремого органу [1-3]. Більше того, встановлення факту цілісної колоніальної і міжклітинної організації мікробних популяцій у вигляді біобатогів, їх морфологічної і фізіологічної гетерогенності, особливостей вертикальної та горизонтальної будови, наявності структуроутворюючої, захисної і комунікативної ролі, а також всебічний вплив на організм людини й залежність останнього від її функції дає підставу розглядати мікробні популяції вже не тільки як орган, а як «суперорганізм» [1, 4-6].

Але навіть розгляд мікробної колонії тільки з позиції багатоклітинного організму (примітивний органіцизм) теж не може пояснити всього різноманіття і особливостей проявів мікробного життя. Певною мірою цьому допомагає, якщо розглядати мікробні колонії і як біосоціальну систему, що пропонував ще І.Д. Єрусалимський [7].

На користь такого підходу свідчать встановлення факту синхронізації поведінки окремих

клітин всупереч збурюючим чинникам, координація поведінки клітин у масштабі кожної групи, здатність старших колоній примушувати молоді колонії налаштувати свій вік під вік «старих» [4].

Переконливим прикладом «соціального» в житті колонії є бактерійний альтруїзм, коли відбувається апоптоз (програмована загибель) окремих клітин на користь всієї популяції. Це явище спостерігалось у *E. coli*, коли в умовах нестачі живильних речовин частина голодуючих *E. coli* лізувалась, даючи можливість решті мікробів за рахунок використання продуктів автолізу частини клітин жити, розмножуватися і знову поповнювати колонію [8]. Щоправда, від людського альтруїзму цей процес відрізняється тим, що він не припускає усвідомлену жертву, а відображає механізм природного відбору генів [9].

Прикладом «родинного альтруїзму» є здатність деяких штамів *E. coli* гинути після проникнення в неї бактеріофага T4 [10], що припиняє синтез бактеріофагів і зупиняє агресію їх проти *E. coli*. Проте виявилось, що гени, які відповідають за загибель *E. coli*, у відповідь на проникнення бактеріофага нестабільно вбудовуються в хромосому. Тому так звані «альтруїстські гени», будучи мобільними і такими, що легко втрачаються, функціонують тільки у частини бактерійної популяції. Тобто є клітини, які здатні пожертвувати собою, а є клітини, які цього зробити не можуть. А, може, не хочуть? Як це схоже на людей! Це дає підставу розглядати бактерійну колонію як співтовариство, в якому є як «альтруїсти», так і «егоїсти». Такий змішаний склад мікробного співтовариства характерний для вищих тварин і людини [11].

Таким чином, унікальній структурі організації мікробів в організмі людини відповідає не менш складна багаторівнева соціальна організація, в якій чітко простежуються колективні, обов'язкові для всієї колонії, форми поведінки. При цьому «бажання індивіда» – окремої мікробної клітини (як у випадку з віком) підкоряється «прагненню колективу» (всієї популяції). І це дозволяє розглядати одноклітинні мікроби як соціальні істоти [12].

Але всяке «соціальне» вимагає, за визначенням, наявності організуючого моменту, якого-небудь центру, лідера, мозку. В людському суспільстві таких прикладів багато і вони загальновідомі, а в людському організмі цю функцію виконує мозок.

Як відомо, на одну клітину людського організму припадає від 100 до 1000 мікроорганізмів [13, 14]. А той факт, що в загальному геномі людини + мікроорганізми частка людських генів складає менше 1 % [5], примушує задуматися над тим, хто в хаті господар? Якщо брати до уваги кількість структурних одиниць (клітин), обсяг наявної інформації (носієм якої є гени), швидкість оновлення популяції (у людини цей час становить близько 50 років, а у мікробів – 15-30 хвилин), то відповідь очевидна. Але виникає ще важливіше питання – а хто цим керує?

Якщо органами і клітинами людського організму керує мозок, то хто керує мікробіотою? Чи є такий центр, чи мікробіота здійснює це у співпраці з мозком, чи сама настільки самодостатня, що не потребує такого центру?

Наявні наукові дані дозволяють розглядати мікробіоту як аналог нервової системи за наступними критеріями.

**1. Структурна схожість мікробних колоній (біоплівки) з нервовою системою.**

Складна будова нервової системи загальновідома. Що стосується будови біоплівки, то вона відображена в цілому ряді робіт [13-17]. Структурною схожістю виявився факт здатності клітин у мікробній колонії формувати контакти, що нагадують синапси нервових клітин. При цьому деякі клітини відрізняються незвичайною довжиною, що робить їх схожими на аксони нервових клітин [18]. Так, зокрема, було встановлено, що мікромолярні концентрації серотоніну стимулюють формування незвичайно довгих клітин у *E. coli*, через які й здійснюється передача інформації як всередині, так і між різними колоніями мікробних клітин [19].

**2. Кількісна відповідність.** Як відомо, мозок є величезною кількістю нервових клітин, що становлять  $10^{10}$ , тобто 10 мільярдів. Враховуючи наявність у кожній клітині численних відростків, кількість можливо активних контактів збільшується у декілька разів. Який інший орган в організмі людини може «задовольнити» контактну потребу мозку, відповідати йому в інформаційному плані? Тільки мікробіота з її мільярдами клітин.

**3. Наявність гомологічних рецепторів.** Виявилось, що мікроорганізми і нервові клітини мають специфічні рецептори, що володіють великою

спорідненістю до сигнальних молекул (гормонів). Так, встановлена здатність прогестерону пригнічувати, а інсуліну – стимулювати ріст штамів мікроскопічного гриба *Blakeslea trispora* [20].

**4. Наявність спільних малих молекул.** Для мозку й мікробіоти виявилися однакові інформаційні агенти, що впливають як на бактерійні клітини (колонії), так і на нейрони головного мозку [21, 22]. Йдеться про нейротрансмітери, які діляться на нейромедіатори (прямі передавачі нервового імпульсу, що визначають функціональний стан більшості постсинаптичних клітин) і нейромодулятори (модифікуючі ефект нейромедіаторів, діючих локально – в певних зонах мозку). Основними нейромедіаторами є амінокислоти, глутамат, аспартат, гліцин, ацетилхолін,  $\gamma$ -оксимасляна кислота, а до нейромодуляторів належать нейромедіатори, а також нейростероїди, моноаміни: катехоламіни (дофамін, норадреналін, адреналін).

Доведено, що такі класичні передавачі нервових імпульсів у нервовій системі, як серотонін, норадреналін, дофамін, оксид азоту, ацетилхолін, аспарагінова і  $\gamma$ -аміномасляна кислоти беруть участь у реалізації взаємодії макро- і мікроорганізму в розвитку інфекційного процесу [22, 23]. Виявилось, що *E. coli* може синтезувати серотонін, норадреналін, гістамін, аспарагінову і глутамінову кислоти, інсулін; симбіотична мікрофлора людини синтезує серотонін, гістамін, оксид азоту, метаболізовані похідні жовчних кислот, неорганічні сполуки, амінокислоти. Здатністю синтезувати аміни і пептиди володіють також дріжджі кандиди, синьозелені бактерії, інфузорії, гриби, туберкульозні палички, стрептококи та ін. [19, 22, 24].

**5. Стимуляція росту бактерій під впливом нейромедіаторів людського походження.** Встановлено, що серотонін, оксид азоту, аспарагінова кислота, норадреналін прискорюють ріст таких мікроорганізмів, як дріжджі *C. guilliermondii*, *Streptococcus faecalis*, *E. coli* [22, 25-27] (Zumft, 1993). Цікаві властивості були знайдені у норадреналіну. Він не тільки стимулює ріст бактерій родини *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonadaceae*, але у патогенних штамів *E. coli* стимулює синтез адгезину K99 і Шига-подібних токсинів I і II [22]. В літературі це інтерпретується як свідчення еволюційної адаптації, коли патогенні штами бактерій для свого швидшого розвитку пристосувалися використовувати продукт захисної реакції макроорганізму [22], у конкретному випадку – норадреналін, що закономірно виробляється в організмі у відповідь на інфекцію.

## ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

6. Вплив біологічних чинників на соціальну поведінку людини [19, 21]. Встановлено залежність між концентрацією серотоніну в крові й соціальним рангом людини [28]. Виявилось, що в амбінтих та енергійних людей концентрація серотоніну в крові зростає в міру соціального росту, а у «поступливих моралістів» його рівень знижується в міру підвищення соціального статусу. Поведінка людини залежить від норадреналіну (залежність поведінки від винагороди) і дофаміну (стимулюючого «пошук новизни») [28]. Подібні дослідження просунулися так далеко, що для зняття депресій пропонується введення людям серотоніну (загального «фактору соціальності») [29]. Виявилось, що оксид азоту, який виробляється шкірою при взаємних ласках, легко проникає в мозок, значно покращуючи настрій. А от його відсутність призводила в дослідах на мишах до появи мишей-садиств [28].

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що мікробіота, відповідно до своєї структурної організації, функцій, здатності самої синтезувати нейромедіатори й активно реагувати на них, може розглядатися як аналог нервової системи.

На користь цього свідчить і факт наявності причинно-наслідкових зв'язків між сигнальними молекулами бактерій і мозком. То ж чий вплив на організм вагоміший, сказати важко.

Крім того, малі молекули, амінокислоти, нейромедіатори можуть виступати як фактори соціальності, формуючи *Homo sapiens* як особу. При цьому джерелом цих речовин в організмі можуть бути як клітини й тканини організму, так і мікроби.

Подальші роботи дозволять відповісти на питання про те, чи можна розглядати мікробіоту як другий мозок. Не виключено, що з урахуванням потенційного запасу, закладеного в мікробіоті, відповіддю (як припущення) може бути: «а чому другого?»

### Література

1. Олескин А.В. Надорганизменный уровень взаимодействия в микробных популяциях / А.В. Олескин // Микробиология. – 1993. – Т. 62. – С. 389-405.
2. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. – М., 1998. – 288 с.
3. Олескин А.В. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов / А.В. Олескин, И.В. Ботвинко, Е.А. Цавкелова // Микробиология. – 2000. – № 3. – С. 309-327.
4. Shapiro J.A. The significances of bacterial colony patterns / J.A. Shapiro // BioEssays. – 1995. – Vol. 17, N 7. – P. 597-607.

5. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome / S.R. Gill et al. // Science. – 2006. – Vol. 312. – P. 1355-1359.
6. Ткаченко Е.И. Питание, эндозоология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей / Е.И. Ткаченко // Терапевт. архив. – 2004. – № 2. – С. 67-71.
7. Иерусалимский Н.Д. Физиология развития чистых бактериальных культур: дисс. ... докт. мед. наук / Н.Д. Иерусалимский. – М., 1952.
8. Гетерогенность популяции *Escherichia coli* в процессе индуцированного аутолиза / [Е.О. Айкизян, С.Е. Воскун, Л.А. Панова и др.] // Микробиология. – 1990. – Т. 59. – С. 283-288.
9. Паников Ю.В. Влияние микроартропод на скорость разложения растительного опада / Ю.В. Паников, Н.С. Смирнов // Экология. – 1986. – № 4. – С. 350-352.
10. Паников Н.С. Кинетика роста микроорганизмов / Н.С. Паников. – М.: Наука, 1991. – 311 с.
11. Snyder L. Transcription elongation factor Tu cleaved by a phage exclusion system / L. Snyder // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – Vol. 91. – P. 802-806.
12. Grey K.M. Intercellular communication and group behavior in bacteria / K.M. Grey // Microbiol. – 1997. – Vol. 5, N 5. – P. 184-188.
13. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент. – К.: Червона Рута-Турс, 2008. – 552 с.
14. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта / М.Д. Ардатская // Новости медицины и фармации. – 2010. – №11-12 (331-332).
15. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минущин // Consilium medicum / Приложение: Гастроэнтерология. – 2006. – № 2. – С. 4-18.
16. Новак Г.И. Архитектоника популяций бифидобактерий: субмикроскопический аспект когезии клеток *Bifidobacterium adolescentis* и *Bifidobacterium bifidum* / Г.И. Новак, В.В. Высоцкий // Микробиология. – 1995. – Т. 64, № 2. – С. 222-227.
17. Shapiro J.A. Sequential events in bacterial colony morphogenesis / J.A. Shapiro, D. Trubatch // Physica D. – 1991. – Vol. 49, N 1-2. – P. 214-223.
18. Шапиро Дж.А. Бактерии как многоклеточные организмы / Шапиро Дж.А. // В мире науки. – 1988. – № 8. – С. 46-54.
19. Действие серотонина (5-окситриптамина) на рост и дифференциацию микроорганизмов / А.В. Олескин, Т.А. Кировская, И.В. Ботвинко, Л.В. Лысак // Микробиология. – 1998. – Т. 67, № 3. – С. 305-312.
20. Феофилова Е.П. О филогенетических связях грибов семейства *Chaoperphogaseae* с позиций гетероталлизма / Е.П. Феофилова, В.М. Терешина, Г.А. Кочкина // Микробиология. – 1997. – Т. 66, № 6. – С. 840-845.
21. Олескин А.В. Биополитика (части 1-3: Серия статей) / А.В. Олескин // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология. – 1994. – № 2-4.
22. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21<sup>st</sup> century / M. Lyte // Trends in Microbiology. – 2004. – Vol. 12, № 1. – P. 14-20.
23. Бычковский В.Н. Вопросы патогенеза и обоснование некоторых методов патогенетической терапии при дизентерии

рии у детей: дисс. ... докт. мед. наук / В.Н. Бычковский. – Симферополь, 1974. – 395 с.

24. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры / В.Н. Бабин, И.В. Домарадский, А.В. Дубинин, О.А. Кондракова // Росс. хим. журн. – 1994. – Т. 38. – С. 66-78.

25. Страховская М.Г. Стимулирующее влияние серотонина на рост дрожжей *Candida guilliermondii* и бактерий *Streptococcus faecalis* / М.Г. Страховская, Е.В. Иванова, Г.Я. Фрайкин // Микробиология. – 1993. – Т. 62. – С. 46-49.

26. Олескин А.В. Микробная эндокринология и биополитика / А.В. Олескин, И.В. Ботвинко, Т.А. Кировская // Вест. Моск. ун-та. Сер. Биология. – 1998. – № 4. – С. 3-10.

27. Budrene E.O. Dynamics of formation of symmetrical patterns by chemotactic bacteria / E.O. Budrene, H. Berg // Nature. – 1995. – Vol. 376. – P. 49-53.

28. Madsen D. Serotonin and social rank among human males / D. Madsen // The neurotransmitter revolution. Serotonin, social behavior, and the law (R. D. Masters and M. T. McGuire, eds.). – Carbondale; Edwardsville, 1994. – P. 146-158.

29. Кондашевская М.В. Комплексы высоко- и низкомолекулярного гепарина с серотонином и их физиологические свойства / М.В. Кондашевская, Л.А. Ляпина, Т.Ю. Смолина // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология. – 1996. – № 2. – С. 17-20.

### IS MICROBIOME THE SECOND BRAIN OF HUMAN?

I.V. Bohadelnikov, N.I. Muzhetskaya, O.V. Zdyrko, Yu.V. Vialtseva

*SUMMARY. Such facts as integral and intercellular organization man's microbiome, collective and obligatory interactions in whole bacterial clump, biosocial signs (bacterial unselfishness fulfilled in apoptosis and autolysis in sake population) instability genes, responsible for these processes, allows to comprehend microbiome as social community, similar to animal and humans. Common neurotransmitters, influencing both brain and microbiome, homologous receptors in microorganisms and nervous cells and shared informational agents (small molecules), their structural and quantitative (informational) compatibility, ability to influence social behavior man allows to perceive a microbiome as analog nervous system.*

**Key words:** *microbiome, social concord, analogue of brain.*

Отримано 1.08.2011 р.

## КОМЕНТАР ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛУ “ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ”

У статті наведено низку відомих широкому загалу наукових фактів, які безперечно потребують всебічного і логічного осмислення. На думку авторів, мікробіоту людського тіла можна вважати соціумом і другим мозком. Поважаючи право на таку точку зору, ми змушені висловити ряд застережень.

1. Попри те, що мікроорганізми з'явилися значно раніше, ніж людина, і краще пристосовані до мінливих умов природи, вони залишилися на низькому рівні розвитку.

2. Не можна механічно переносити терміни, які стосуються людини і її буття, на трактування мікробіоти. Зокрема, під соціумом чи соціальним співтовариством сьогодні розуміють людську спільноту, що характеризується спільністю соціального, економічного і культурного життя. Альтруїзм передбачає безкорисливу діяльність людини для задово-

лення потреб та інтересів інших людей. Отже, в разі альтруїзму йдеться про осмислені, свідомі дії. А ще треба згадати мораль, етику, емпатію, що притаманні лише людині... Нам вбачається, що вільне застосування цих термінів і понять для інтерпретації мікроорганізмів веде до семантичного непорозуміння.

3. Автори намагаються ототожнити мозок людини з мікробною біоплівкою. Разом з тим, сучасна наука має достатньо доказів, щоб вважати людський мозок вищим органом регуляції життєвих функцій організму і головним органом психіки. Невже фантазування приведе до думки, що мікробіота є також органом психіки?

Мабуть, варто зазначити, що здатністю до саморегуляції володіють різні біологічні системи (наприклад, культура клітин, що перевиваються, бджолині та мурашині сім'ї та ін.). Але це аж ніяк не оз-