

Глава 1

Что такое микрофлора и зачем мне это знать?

МИР МИКРОБОВ

Мы считаем, что миром правит человек. Он создал социум, города, потрясающие произведения искусства. Свидетельства человеческой активности: автотрассы, дамбы, крупные архитектурные объекты и прочее — видны даже из космоса! Люди оказали колоссальное влияние на планету, будучи относительно новыми и немногочисленными ее обитателями. Микроскопические организмы, такие как бактерии и археи, обитают на Земле миллиарды лет. На одной вашей руке микробов больше, чем людей на свете. Если собрать все бактерии Земли, эта биомасса превысит все растения и животные. (Вспомните об этом, когда в следующих главах будете читать о войне антибиотиков с микробами.) По некоторым оценкам, количество бактерий на Земле достигает пяти миллионов триллионов, или пяти нониллионов. На письме это цифра 5 с 30 нулями.

Бактерии есть везде: в холодных, темных озерах, спрятанных на глубине 800 метров подо льдами Антарктики, в термальных источниках, температура которых достигает 90°C, и в комке, образовавшемся в вашем горле при одной мысли об этом. Если мы когда-нибудь найдем инопланетную жизнь, скорее всего, это будут микробы. (Роверы на Марсе запрограммированы на поиск признаков среды, способной поддержать микробные формы

жизни.) Одноклеточные микробы — старейшая форма жизни на Земле, им уже 3,5 миллиарда лет. Для сравнения: люди появились всего 200 тысяч лет назад. Если представить историю Земли как одни сутки, установив, что планета возникла в полночь, то микробы появились бы чуть позже четырех часов утра, а люди — всего за несколько секунд до окончания суток. Без микробов людей бы не существовало, но если мы все вдруг исчезнем, мало кто из них это заметит.

Несмотря на примитивную форму, современные микробы — продукт миллиардов лет эволюции. Они развиты так же, как и мы. Учитывая, сколько поколений у них сменилось (при цикле размножения от нескольких минут до нескольких часов), к условиям жизни микробы приспособились лучше, чем люди. Например, через несколько десятков лет в районе чернобыльской аварии появились грибы, способные поглощать энергию радиации¹. Если планету постигнет масштабная катастрофа, некоторые микробы, скорее всего, быстро приспособятся к новой среде и размножатся. Человеческий организм не способен адаптироваться так легко.

Микробы многочисленны, обладают удивительной способностью быстро привыкать к смене обстановки и тут же поселяются в каждом живом организме. Они оседают на коже, в ушах и во рту, а также во всех полостях, соприкасающихся с внешней средой, включая пищеварительный тракт. Когда-то микробы лишь искали пищу и убежище, но в процессе эволюции стали важной частью нашего метаболизма.

ТРУБКА, ЗАПОЛНЕННАЯ БАКТЕРИЯМИ

Человеческое тело похоже на сложно устроенную «трубку», которая начинается ртом и заканчивается анусом. Пищеварительная тракт — «начинка» этой трубки. Как заметила Мэри Роуч в невероятно увлекательной книге «Путешествие еды», по своему строению мы ненамного отличаемся от дождевого червя. Пища входит с одной стороны трубки, переваривается внутри нее и выделяется в виде отходов с другой стороны. Если вы разочарованы «примитивностью» пищеварительной системы, учтите, что трубка

с двумя отверстиями — большой шаг вперед по сравнению с существовавшими до этого трубками с одним отверстием. У гидры — микроскопического организма, обитающего в прудах, — есть только рот. Это означает, что для еды и выделения отходов используется одно и то же отверстие. На этом фоне наша «трубка» не кажется такой уж отсталой, правда?

В отличие от трубки червя, у нашей трубки в результате эволюции появился целый ассортимент приспособлений для ее питания и защиты. Чтобы накормить трубку, у нас есть руки, которые тянутся к еде и подбирают ее. Мы отрастили себе ноги, чтобы двигаться и искать больше еды. Все наши органы чувств и чрезвычайно сложный мозг можно считать «дополнениями», которые помогают раздобыть больше еды для трубки, защитить ее от внешних угроз и размножиться, создавая таким образом больше трубок. Новые трубки расширяют среду обитания для все большего количества бактерий.

Обитающие в кишечнике микробы оказывают на пищеварение мощнейшее влияние, однако с основной массой микробов еда контактирует только в самом конце, пройдя значительную часть пищеварительного тракта. Пища опускается по пищеводу в желудок, где оказывается в ванне из кислоты и ферментов, призванных начать процесс пищеварения и усвоения питательных веществ. После примерно трех часов механического болтания в этой суровой кислотной среде практически без микробов частично переваренная пища постепенно поступает в тонкую кишку. Это гибкая трубка длиной примерно 6,5–7 метров и диаметром 2,5 сантиметра. Внутренняя поверхность тонкой кишки представляет собой множество выступов, называемых ворсинками, через которые питательные вещества поступают в кровь.

В тонком кишечнике пища пропитывается ферментами. Их выделяют поджелудочная железа и печень, чтобы помочь нам переварить белки, жиры и углеводы. Здесь, в тонкой кишке, количество микробов относительно небольшое, *всего лишь* около 50 миллионов на чайную ложку кишечного содержимого.

Последняя остановка в этом путешествии продолжительностью примерно 50 часов — толстая кишка, где еда продвигается со скоростью улитки. Средняя длина толстой кишки — меньше 1,5 метра, диаметр — 5–8 сантиметров.

Внутри она покрыта вязкой слизью. Именно здесь остатки съеденной пищи впервые встречаются с многочисленным и прожорливым сообществом микробов. В толстой кишке почти в десять тысяч раз больше микроорганизмов на чайную ложку содержимого, чем в тонкой. Кишечные бактерии живут и процветают за счет остатков еды, в основном сложных растительных полисахаридов, известных как пищевые волокна или клетчатка. Все, что бактерии не поглощают (или не могут поглотить), например семена или кожица зерен кукурузы, выводится из кишечника. Как правило, на это требуется от 24 до 72 часов после приема пищи. Вместе с отходами вымывается множество бактерий, живых и мертвых. Они составляют около половины массы фекалий. В кишечнике при этом остается достаточное количество собратьев, чтобы обеспечить его густонаселенность. При определенных санитарно-гигиенических условиях выжившие микробы могут переселиться в ближайший источник воды, что позволит им найти новый дом в новом кишечнике.

Как же все эти бактерии попали в пищеварительную систему? Мы воспринимаем внутренние органы как нечто изолированное. На самом же деле внешняя среда воздействует на них не меньше, чем на кожу. Мы постоянно встречаемся с микробами. Они — на руках, в еде, на домашних питомцах. Вот и наша «трубка» тоже непрерывно с ними контактирует. Некоторые микробы просто проходят через нас, другие остаются на годы и даже на всю жизнь.

Несмотря на огромное количество кишечных микробов, их жизнь не проста. Сначала им нужно пережить кислотную ванну желудка, а затем найти убежище в темной, влажной пещере толстой кишки, в которой обитают тысячи разных видов. Периодически в пещеру прибывает еда, но конкуренция за ресурсы невероятно сурова, и выживание зависит от способности урвать кусок, пока другие не наложили на него свои микробные лапки. Между приемами пищи некоторые микробы выживают, питаясь слоем слизи, покрывающим кишечник.

Жизнь кишечных бактерий всегда подвергалась опасности, но сейчас вопросы их защиты актуальны как никогда, учитывая трудности, с которыми им пришлось столкнуться в современном «цивилизованном» мире.

ОБЛОМКИ САМОЛЕТА

Представьте себе, что вы видите фото с места крушения самолета. Ничего не зная об авиации, вы вряд ли поймете, как самолет выглядел до катастрофы. С аналогичной проблемой сталкиваются ученые, пытаясь узнать, как работает микрофлора. Значительная часть исследований проводится с участием европейцев, подверженных «болезням цивилизации», или «западным болезням». Сравнивая микрофлору людей с воспалительным заболеванием кишечника и здоровых людей, ученые видят, что по «здоровой» группе нельзя судить о здоровой микрофлоре. Некоторое время микрофлора может «болеть» без симптомов. Так, простуженный человек выглядит больным, если сильно кашляет. Если же у него поднимается температура без кашля, он болен, но это незаметно. Кажется, будто проблема не в жаре, а в кашле. Исследователи пытаются описать здоровую микрофлору, изучая современных европейцев, поэтому вполне возможно, что представление о норме сильно искажено.

Первые люди добывали пищу исключительно охотой и собирательством. Питание древнего человека состояло из кислых, волокнистых диких растений, постного дикого мяса и рыбы. Ситуация изменилась около 12 тысяч лет назад. Зарождение сельского хозяйства радикально преобразило наш рацион. Стали привычными фрукты и овощи иного качества. Селекционная работа сделала их сладкими, с более насыщенной, менее волокнистой мякотью. Одомашненные животные получают специальные корма, в том числе зерно и продукты животного происхождения (молоко). Люди культивируют зерновые: рис, пшеницу и др.

Промышленная революция внесла беспрецедентные изменения. Теперь питание зависит от массового производства. Результат — продуктовые магазины, забитые обработанной, подслащенной, высококалорийной едой, лишенной пищевых волокон и продезинфицированной для продления срока ее годности. Новый рацион совершенно не соответствует тому, чем мы питались на протяжении всей нашей эволюционной истории. Раньше кишечная микрофлора подстраивалась под любые изменения, но теперь она на пути к катастрофе.

Бактерии кишечника размножаются молниеносно, они способны удваивать свою численность каждые 30–40 минут. Виды, процветающие на регулярно употребляемых продуктах, могут за короткое время увеличиться в числе. Однако некоторые виды нуждаются в пище, не входящей в обычный рацион человека. Они вынуждены жить за счет кишечной слизи или столкнутся с угрозой вымирания. Одно из наиболее удивительных свойств микрофлоры — адаптация к изменениям режима питания. В биологии она известна как модификационная изменчивость, и кишечная микрофлора большая мастерица в этом деле. Так, рацион древних охотников-собираателей менялся с временами года, и микрофлора легко подстраивалась, чтобы извлечь максимальную питательную выгоду. Однако эта изменчивость также означает, что когда-то многочисленный вид, приспособленный к древней диете, исчез, столкнувшись с современным рационом. Значительная часть микробов процветает сейчас в современной среде фастфуда. Такая западная микрофлора характерна для большинства из нас, даже тех, кто считает себя здоровым. К сожалению, это, как правило, разбившийся самолет.

Чтобы составить представление о полноценно функционирующей микрофлоре, обратимся к последним уцелевшим охотникам-собираателям племени хадза в Великой рифтовой долине в Танзании. Именно там были найдены самые древние останки наших предков, живших миллионы лет назад. По рациону и составу микрофлоры хадза ближе всего к людям досельскохозяйственной эпохи.

Хадза питаются мясом животных, на которых охотятся, ягодами, плодами и семенами баобаба, медом и клубнями — подземными запасными органами растений. Клубни настолько волокнисты, что хадза приходится выплевывать самые жесткие волокна. По подсчетам ученых, представители племени употребляют от 100 до 150 граммов пищевых волокон в день. Для сравнения: американцы обычно съедают от 10 до 15 граммов.

Состав микрофлоры хадза намного разнообразнее, чем у западного человека². Если представить себе микрофлору в виде банки с драже, где разные вкусы — это разные виды бактерий, то микрофлора

охотников-собирателей — это банка, наполненная затейливой смесью множества разных цветов и вкусов, в том числе и очень необычных. А в банке с западной микрофлорой более однородная и простая смесь.

Микрофлора людей, ведущих традиционный образ жизни, схожий с тем, что господствовал в мире десять тысяч лет назад, также содержит богатую коллекцию микробов³. Это касается не только взрослых. Микрофлора детей из аграрной деревни в Буркина-Фасо и трущоб Бангладеша также отличается от микрофлоры их европейских или американских сверстников⁴. Итак, микрофлора людей, которые употребляют небольшое количество обработанных продуктов питания (или совсем их не употребляют), не пропивают несколько курсов антибиотиков ежегодно и не пользуются антисептиком для рук, более разнообразна.

Разнообразие обеспечивает жизнеспособность системы в целом. Представьте себе экосистему с огромным количеством видов птиц и насекомых. Если одно из насекомых исчезнет, у птиц все еще останется выбор «продуктов питания». Однако если будут исчезать и другие виды насекомых, птицы начнут голодать, и в итоге их гибель приведет к истощению видов внутри экосистемы.

ВЫНУЖДЕННОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО

Люди — продукт эволюции многих поколений организмов, которые постепенно научились соседствовать со своими кишечными микробами. Заселение кишечника микробами было неизбежно, но от сотрудничества выигрывают и люди, и бактерии.

Мы приютили множество дружественных бактерий. Но есть и исключения: некоторые виды, такие как *Salmonella*, *Vibrio cholera* и *Clostridium difficile*, принято называть патогенными. Они выбрали путь враждебного взаимодействия и спровоцировали злоупотребление антибиотиками, что повредило и «благовоспитанным» членам микрофлоры. Относя все кишечные бактерии к захватчикам или просто посчитав их неважными, мы рискуем нанести вред этому сообществу и в результате самим себе.

У каждого вида бактерий есть собственный генетический код, или геном. Гены, закодированные в ваших микробах, — это ваш микробиом, второй геном. Он уникален так же, как и человеческий геном (за исключением однояйцевых близнецов). Микробиом — важный фактор индивидуальности (особенно если у вас есть близнец). Считайте, что ваш микробиом — своего рода внутренний отпечаток пальца. Он может закодировать способность расщеплять определенный тип углеводов. Например, только у японцев встречаются кишечные бактерии, которые питаются водорослями. Поскольку это значительная часть рациона японцев, в результате эволюции их микрофлора приспособилась использовать богатый источник пищи. Будем надеяться, что отличительная черта западной микрофлоры — это не способность поедать хот-доги!

Нам не обойтись без кишечной микрофлоры. У людей не было другого выбора, кроме как смириться с заселением многочисленного собрания бактерий. Мы поступили, как все эволюционно успешные организмы: заключили взаимовыгодный симбиотический союз. Другими словами, заставили микробы работать за пищу и жилье. Симбиоз — это тесное сотрудничество между двумя или более организмами. Некоторые симбиотические отношения паразитические, когда один организм получает выгоду за счет другого, как нежеланный гость, который съедает ваш ужин, наводит беспорядок в доме и не понимает намеков, что ему пора уйти. На микроскопическом уровне прекрасный пример таких нежеланных гостей — глисты. Комменсализм — другой тип симбиотических отношений, который приносит выгоду одному участнику, но очень мало или совсем никак не затрагивает другого (собака, которая ищет в вашем мусоре еду). При мутуализме, третьем виде симбиоза, выгоду получают обе стороны (собака, которая ищет еду у вас в мусоре, также отгоняет крыс, переносящих болезни). Такая «договоренность» аналогична нашим отношениям с кишечной микрофлорой.

Самое ценное, что мы получаем от микрофлоры, — это химические вещества, которые она выделяет (а мы усваиваем) во время реакций ферментации в кишечнике. Эти химические реакции позволяют нам не потерять дополнительные калории. Для наших предков, которым не хватало пищи, это было критично. Сейчас добыча дополнительных калорий менее

актуальна, однако продукты ферментации по-прежнему выполняют важные биологические задачи: настраивают иммунную систему, помогают давать отпор болезнетворным бактериям и регулируют метаболизм.

Мы стабильно поставляем еду кишечным микробам. Все, что им нужно делать, — ждать ее появления. То есть мы едим для микробов, а они помогают переработать пищу в нужные молекулы. Но почему человеческий геном не закодирует способность полностью переваривать пищу без микробов-нахлебников? Главным образом потому, что избавиться от них практически невозможно. «Стерильное» существование в мире, полном микробов, потребовало бы титанических усилий и круглосуточной работы иммунной системы. Есть и другая причина: гены микробов функционируют как дополнение к нашему геному. Каждый ген в геноме человека приносит выгоду, но за нее нужно дорого платить (энергетическими ресурсами организма). Каждый раз, когда клетка человека делится, копируется генетический материал всего генома человека, содержащийся в данной клетке (около 25 тысяч генов). Мы получаем выгоду от генов микробов, которые выполняют функции, недоступные нашему геному. Например, позволяют превращать не перевариваемую по-другому пищу в ключевые молекулы, регулирующие очень многое — от уровня воспаления в кишечнике до эффективности запасания калорий. Такое разделение труда, появившееся в ходе совместной эволюции, настолько успешно, что используется организмами многие миллиарды лет.

Бактерия *Tremblaya princeps* живет в огородных вредителях войлочниках. Она особенная, потому что у нее один из самых маленьких геномов, с минимальным количеством генов, необходимых для жизни. Маленькие геномы — хорошая отправная точка для ученых при создании с нуля микробов, которые могли бы, например, очищать океан от утечек нефти или перерабатывать стебли кукурузы в топливо. После секвенирования генома *Tremblaya princeps* стало понятно, что у бактерии отсутствуют ключевые гены, необходимые для базового клеточного функционирования. Внутри *T. princeps* обнаружилась другая бактерия, *Moranella endobia*, которая и содержала гены, необходимые *T. princeps*⁵. *T. princeps* использовала невероятно умную стратегию: вместо того чтобы поддерживать все гены,

необходимые для жизни, она ассимилировала гены другой бактерии, *M. endobia*, что позволило обоим выжить.

В отличие от нас природа давно поняла: ключ к успеху в конкурентной среде — это делегирование обязанностей и сотрудничество!

Отношения между *T. princeps* и *M. endobia* очень похожи на наш союз с кишечной микрофлорой: приюти бактерии, поручи им необходимые функции и сохрани подходящий геном. Загвоздка в том, что нам нужно заботиться о главных бактериях, выполняющих жизненно важные функции. Мы рассчитываем, что гены микробиома восполнят недостатки нашего генома. Для расщепления пищевых волокон из растительной пищи необходим набор генов, которые предоставляют кишечные микробы. Симбиоз сделал нас зависимыми от химических сигналов, которые микробы отправляют разным системам нашего организма начиная с рождения и до смерти. Эти сигналы, например, подтверждают, что кишечник правильно функционирует, что иммунная система активно (но не чрезмерно рьяно) борется с болезнями и что наш метаболизм поддерживает гомеостаз. Геном человека получает выгоду от трех-пяти миллионов генов, которые предоставляет нам микрофлора, без необходимости энергетически «платить» за их содержание.

ПЛОХАЯ РЕПУТАЦИЯ БАКТЕРИЙ

Если микрофлора так важна для здоровья, почему мы узнали об этом только сейчас? До недавних пор ученые занимались изучением «плохих» бактерий — патогенов — и борьбой с ними. Это возбудители таких заболеваний, как холера, туберкулез и бактериальный менингит. Они причинили страдания и смерть бесчисленному количеству людей на протяжении всей истории. В середине XIX века научное сообщество полагало, что за порчу продуктов и ферментацию — процесс, превращающий молоко в йогурт или виноградный сок в вино, — отвечает некая сущность, которая спонтанно рождается в продукте. Луи Пастер, известный микробиолог, выявил, что это не призраки, а нечто, материально существующее в окружающей среде. Это «нечто» — микробы.

Пастер понял, что микроскопические организмы могут быть причиной не только порчи молока, но и болезней. Теория микробного происхождения болезней стала прорывом. В то время доминировало убеждение, что причина недугов — миазмы (зловонные, ядовитые испарения от гниющих органических веществ)⁶. Гигиена строилась на вере в миазмы. Середина XIX века в Лондоне — период новых правил личной гигиены. Революционное изобретение — унитаз — с энтузиазмом приняли семьи, стремившиеся избавиться от негигиеничных ночных горшков. Но со смываемыми отходами возникла проблема. Канализации в Лондоне не было, и ночные горшки опорожнялись в выгребные ямы по всему городу. Вода из унитазов должна была сливаться туда же, но ее оказалось слишком много. Выгребные ямы быстро переполнились, и их содержимое потекло в Темзу, служившую источником питьевой воды для многих жителей города. Выросла смертность от холеры — как и уровень канализационных вод в Темзе.

Кризис достиг кульминации необыкновенно жарким летом 1858 года. Высокая температура и гниющие в Темзе отходы породили чудовищную проблему, которую назвали Великим зловонием. Запах был невыносимым, и многие люди не выходили из дома. Вспыхнула эпидемия холеры, и медики той поры связали ее с «миазмами» Темзы. Холера — это болезнь, вызываемая бактерией *Vibrio cholerae*, но тогда об этом не знали. *Vibrio cholerae* успешно распространяется. Главный симптом заболевания — диарея, благодаря которой микробы разносятся повсюду, особенно там, где канализационные отходы смешиваются с питьевой водой. Жители, бравшие воду ниже по течению Темзы, почти в четыре раза чаще заболевали холерой, чем те, кто брал воду выше. Зловоние было всего лишь признаком негигиеничности, а не причиной распространения холеры. Но запах нечистот и свирепствующая болезнь были так тесно связаны, что казалось, будто именно вонь вызвала эпидемию. В конце концов Великое зловоние заставило лондонцев улучшить санитарные условия. Темза (источник питьевой воды) очистилась, количество *Vibrio cholerae* в ней уменьшилось — и заболеваемость холерой пошла на спад.

Этот случай отражает вековую борьбу с невидимыми врагами — бактериальными патогенами, приносящими боль, страдания и смерть. Однако только

в 1880-х годах немецкому ученому Роберту Коху удалось доказать, что бактерии — причины сибирской язвы, холеры и туберкулеза. Его революционный метод, известный как постулаты Коха, до сих пор служит стандартом определения того или иного патогена как возбудителя болезни. За свои исследования Кох получил Нобелевскую премию, а также престижную должность директора Института гигиены в Берлинском университете. Научные открытия Коха раз и навсегда положили конец «миазмической» теории и ознаменовали рождение микробиологии. В последующие 150 лет микробиологи сконцентрировались на бактериях, вызывающих болезни, и предотвращении инфекций. С этой целью и были разработаны антибиотики.

Только в начале XX века ученые осознали масштабы колонии бактерий в нашем кишечнике. Мы знали про бактерии внутри нас, но не понимали, что именно они делают и как влияют на здоровье, если вообще влияют. Кишечные бактерии воздействуют на здоровье человека относительно незаметно и продолжительно, в то время как патогены вызывают многие острые заболевания, из-за чего деньги выделяются в основном на исследования последних. Лишь недавно признали огромное влияние кишечных бактерий на внутренние процессы⁷. Можно даже сказать, что бактерии не просто населяют кишечник человека, а сам человек — это продукт жизнедеятельности бактерий.

СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ

В 1960-е и 1970-е годы группа микробиологов, включая Абигейл Сэлиерс, исследовала безвредных обитателей кишечника. Можно только догадываться, почему ученые выбрали бактерии, не вызывающие болезни. Сэлиерс занялась особым видом *Bacteroides* задолго до того, как выяснилась их роль в здоровье человека. Мы посетили ее лабораторию в Иллинойском университете в 2005 году.

Абигейл Сэлиерс — одновременно бесстрашный пионер и прагматичный экспериментатор — провела нас по лаборатории и коридорам, заставленным артефактами ее ранних экспериментов с микрофлорой. На вопрос, почему она

взялась за *Bacteroides*, Сэлиерс ответила, что работать с ними было проще всего, потому что они выживали при контакте с кислородом. (Многие другие значимые кишечные бактерии погибают вне бескислородной среды кишечника.) Одно из ее ключевых открытий: многочисленная группа кишечных бактерий приспособлена для усвоения пищевых волокон⁸. Сэлиерс и ее современники уже знали, как много разных видов бактерий живет в кишечнике, питаясь частями растений, которые люди не могут самостоятельно переварить. Однако в то время существовали ограничения из недостатка инструментов и сложности работы с теми или иными бактериями в лабораторных условиях. Эта область ожидала новых технологий, которые могли бы продвинуть ее вперед.

Трамплин для такого прыжка появился в конце 1980-х годов вместе с проектом «Геном человека» — международной программой, направленной на секвенирование всех генов человеческого генома. Процесс секвенирования занял примерно 13 лет и обошелся в один миллиард долларов. Над расшифровкой терабайта данных ученые работают до сих пор. Важность этого геномного скачка, подстегнувшего научные открытия, бесспорна, хотя многие считают, что описание генома человека не принесло ощутимой выгоды в краткосрочном периоде. А ведь многие надеялись именно на это, учитывая стоимость вложений. Геном человека важен для разработки новых методов лечения и понимания заболеваний, но громкие обещания «персонализированной медицины» — лечения, подобранного с учетом генома каждого человека, — выполняются намного медленнее, чем предсказывала догеномная шумиха.

Неожиданным и крупным результатом проекта стало развитие технологий секвенирования ДНК*. С современными технологиями, которые в большинстве своем связаны с «геномом человека», весь процесс можно закончить за неделю, потратив 5000 долларов. Однако инновационная активность участников проекта не снижается, и в ближайшем будущем каждый из нас сможет секвенировать свой геном за один день и 1000 долларов.

Секвенирование генома — особая веха в науке и медицине. Новые открытия позволили осознать, что человек — не только продукт своих генов.

* Финальная стадия процесса расшифровки генома, определение нуклеотидного ряда молекулы ДНК. *Прим. ред.*

Для полного понимания генетического материала нужно секвенировать геномы наших бактерий — из кишечника, с кожи, из носового канала, ротовой полости и мочеполовых путей. В 2008 году национальные институты здравоохранения США запустили проект «Микробиом человека». Его цель — описать бактериальную жизнь, связанную с организмом человека, используя технологии проекта «Геном человека». Если современные оценки объема генетического материала микрофлоры человека верны, то секвенирована всего одна сотая связанных с нами генов. Однако ученые узнали больше о микробах, обитающих в нашем организме, и проложили путь новой, более полноценной персонализированной медицине.

Персональный микробиом (превышающий геном человека более чем в сто раз) обеспечит нас поразительным количеством информации о сообществах микробов, которых мы приютили. Теперь мы можем задавать более четкие вопросы. Каким образом изменяется микрофлора у людей с определенной болезнью? Как на микрофлору влияют различные факторы, от общения с собакой до питания водорослями? Насколько быстро изменится микрофлора после корректировки диеты?

Сейчас в крупнейших мировых лабораториях ведется перепись всех обитателей кишечника с помощью технологий секвенирования. Многие ученые не ограничиваются работой с последовательностями ДНК. Они исследуют химические вещества, которые микробы производят внутри нашего организма. В следующем десятилетии наши знания взаимодействия с микрофлорой, возможно, повлияют на профилактику и лечение многих заболеваний.

Очерчивая границы новой области, ученые избегают чересчур оптимистичных прогнозов преобразований в медицине. Легко представить себе негативную реакцию, если ожидания оправдаются нескоро. Микрофлора — сложная биосистема, и внедрение открытий в медицинскую практику займет немало времени. Однако сдерживать энтузиазм, снижать активность научных работ по теме, вдохновляющей ученых и обычных людей, — это все равно что припарковать у дома новую «Феррари» на шестнадцатый день рождения ребенка и попросить дилера прислать ключи через несколько лет. Представьте, исследователь говорит

родителям ребенка с аутизмом: «Да, мы нашли связь между заболеванием вашего ребенка и микрофлорой кишечника, мы исследуем ее и сообщим вам подробности лет через десять».

ЗАБЫТЫЙ ОРГАН

Более десяти лет назад, начав изучать кишечную микрофлору, мы не могли отделаться от мысли, что исследуем новый орган человеческого тела. И действительно, микрофлору часто называют забытым органом.

Научные исследования в любой области начинаются с «коллекционирования марок». Последние годы ученые регистрировали виды бактерий, живущих в нашем кишечнике. Проект «Микробиом человека» наряду с усилиями международных организаций сыграл важную роль в этой описательной фазе. Простейший способ составить перепись кишечной микрофлоры — сделать анализ кала. Сухой вес человеческих фекалий на 60% состоит из бактерий. Чтобы узнать, какие виды бактерий водятся в кишечнике, нужно просто выделить ДНК из образца кала меньше чайной ложки и секвенировать ДНК нового поколения. Сравнение фекальных бактерий с бактериями, взятыми напрямую из толстой кишки (при колоноскопическом исследовании), показывает, что образцы очень схожи⁹.

Еще один инструмент изучения микрофлоры — гнотобиотические мыши. Их кишечная микрофлора совершенно точно известна и контролируется учеными. Мышам можно подсадить человеческую микрофлору от особых доноров, страдающих болезнью Крона, диабетом, воспалительным заболеванием кишечника или ожирением, создав так называемую очеловеченную мышь. Некоторых гнотобиотических мышей поддерживают абсолютно стерильными, у них в кишечнике совсем нет бактерий. Изучая этих стерильных мышей, ученые лучше понимают возможности микрофлоры¹⁰. Такие функции микрофлоры, как помощь в извлечении питательных веществ и удержание баланса иммунной системы, были совершенно предсказуемы. Другие (например, способность влиять на настроение и поведение) — полный сюрприз.

Стерильные мышата рождаются у стерильных мышей-родителей, но в какой-то момент ученым удалось получить первую стерильную мышь. Для этого мыши сделали кесарево сечение и окунули матку с мышатами в легкий дезинфицирующий раствор, чтобы убить любые бактерии, которые могли увязаться следом. Новорожденные не контактировали с матерью из-за риска переноса бактерий, поэтому каждого мышонка ученые вскормили из стерильного контейнера со стерильным молоком.

Таких мышей кормят исключительно пищей, стерилизованной термически и под высоким давлением. Они пьют стерилизованную воду, спят на стерилизованных подстилках и живут в стерильных пластмассовых пузырях (изоляторах), в которые не могут проникнуть бактерии. Воздух, поступающий в изоляторы, фильтруется, чтобы свести к минимуму риск загрязнения. В отличие от людей, страдающих тяжелым комбинированным иммунодефицитом, который также известен как синдром мальчика в пузыре, у гнотобиотических мышей не нарушена иммунная система, хотя на нее влияет отсутствие микрофлоры, и это не считается нормой (подробнее — в третьей главе). Время от времени стерильность мышей подтверждается (обычно отсутствием бактерий в фекальной пробе). Как можно догадаться, содержание мышей в подобных условиях требует огромных усилий и затрат. Малейшая оплошность (например, подача нестерилизованной воды или поломка воздушного фильтра) может скомпрометировать целую колонию мышей — а это зря потраченные месяцы исследований и тысячи долларов.

МИКРОФЛОРА ВЫХОДИТ НА ПЕРВЫЙ ПЛАН

Доктор Джеффри Гордон — гастроэнтеролог по образованию, истинный ученый и провидец в том, что касается микрофлоры. В лаборатории Джеффа — ряды пластмассовых изоляторов. В каждом — группа гнотобиотических мышей. У одних (стерильных) совсем нет микрофлоры, у других (обычных) она нормальная мышинная, а у некоторых (очеловеченных) — микрофлора человека. Ученые заметили, что особи без микрофлоры ели больше, чем мыши с обычной (нормальной) микрофлорой, но при этом

весили меньше. Выяснилось также, что у мышей, страдающих ожирением, в кишечнике совсем не такой набор бактерий, как у стройных¹¹. Стало ясно, что кишечные бактерии и ожирение связаны. Но каким образом? Вызывало ли ожирение изменения в микрофлоре, или, наоборот, микрофлора «ответственна» за ожирение?

В научных исследованиях нередко возникает подобная трудноразрешимая проблема («курица или яйцо?»). В большинстве случаев мы можем утверждать лишь то, что два фактора (допустим, микрофлора и ожирение) фиксируются и каким-то образом перекликаются, но между ними может и не быть причинно-следственной связи. Однако именно в этом случае гнотобиотические мыши оказались очень полезны. Команда Джеффа переселила микрофлору мыши, страдающей ожирением, в мышь без лишнего веса и без микрофлоры. И стройная мышь стала набирать вес, при том что ее диета и физическая нагрузка остались прежними! К удивлению многих, кишечной микрофлоры оказалось достаточно для того, чтобы жировые отложения появились у стройной и здоровой мыши¹². Эти данные заставили научное сообщество пересмотреть отношение к кишечным микробам. Очевидно, что микрофлора — не просто коллекция безобидных бактерий, болтающихся в нашем кишечнике. Они способны серьезно изменить физиологию «хозяина».

Последние исследования показывают, что связь между микрофлорой и ожирением — лишь верхушка айсберга. Дисбактериоз, или микробный дисбаланс, наблюдается у людей с самыми разными проблемами: болезнью Крона, метаболическим синдромом, раком толстого кишечника и даже аутизмом. Становится все сложнее найти нарушения здоровья, *не связанные* с изменениями в микрофлоре. Во многих случаях мы до сих пор не знаем, как микрофлора провоцирует эти заболевания, но очевидно, что нам необходимо изменить представление о себе.

ПОМОГАЯ МИКРОФЛОРЕ ПРОЦВЕТАТЬ

Чтобы разобраться во всех подробностях функционирования микрофлоры, необходимо огромное количество исследований, однако мы считаем, что

собранных на сегодняшний день данных достаточно для коррекции рациона и стиля жизни. Знания о микрофлоре мы применяем и дома. Теперь мы иначе питаемся, делаем уборку в доме и проводим свободное время. Мы уже понимаем, как формируется микрофлора, как и чем она питается, каким образом подключается к иммунной системе, как взаимодействует с организмом и что с ней происходит после курса антибиотиков. На основе этой информации мы можем принимать взвешенные решения, которые улучшают здоровье и повышают адаптивность наших важнейших эволюционных попутчиков.