

# Effects of microbioma on the human body, environmental factors and application in clinical practice: a literature review

Klaudijus Baranauskas<sup>1</sup>, Ieva Balčiūnaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Medical academy, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

## Abstract

**Background:** the microbiome is a unique microorganism habitat encompassing all microorganism variations in respect of composition and diversity within a human organism. In today's world of science, there is an increasing focus on determining microbiome's importance to human health and its relation to pathogenesis of various diseases.

**Aim:** to evaluate the relationship between the microbiome and human physiological functions, to determine the effect of the most common environmental factors on the composition and diversity of intestinal microorganisms and their application in clinical practice.

**Methods:** literature review was carried out using "PubMed" database. The literature research was conducted using predetermined keywords. More than 30 publications were analyzed on the subject of microbiome.

**Results:** the microbiome is a vital part of human metabolic function and the formation of the immune system. However, common environmental factors such as stress, diet and antibiotics cause an imbalance in the composition and diversity of microorganisms, leading to a higher risk of developing various diseases. As a result, the field is becoming more relevant and more widely used in clinical practice, with the treatment of *Clostridium difficile* in fecal transplantation being a successful example.

**Conclusions:** there is an increasing awareness of the importance of the composition and diversity of the microbiome and its links to various human physiological functions. It is hoped that in the future this knowledge will be applicable in the treatment and prevention of various infectious, autoimmune and oncological diseases, using the microbiome as a biomarker for risk assessment.

**Keywords:** gut microbiome, microorganism, dysbiosis.

# Mikrobiomos poveikis žmogaus organizmui, aplinkos veiksniai ir pritaikymas klinikinėje praktikoje: literatūros apžvalga

Klaudijus Baranauskas<sup>1</sup>, Ieva Balčiūnaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

## Santrauka

**Įvadas:** mikrobioma yra unikali žmogaus mikroorganizmų sudėties ir įvairovės visuma. Šių dienų mokslo pasaulyje yra vis daugiau dėmesio skiriama nustatyti jos svarbą žmogaus sveikatai bei įvairių ligų patogenezėje. Nors ir per paskutinius kelis dešimtmečius ši sritis tapo pažangi ir aktuali, tačiau vis dar lieka nemažai neatsakytų klausimų.

**Tikslas:** įvertinti mikrobiomos ir žmogaus fiziologinių funkcijų ryšį, nustatyti dažniausių aplinkos veiksnių poveikį žarnyno mikroorganizmų sudėčiai ir įvairovei bei pritaikymą klinikinėje praktikoje.

**Metodai:** literatūra šiai apžvalgai buvo rinkta naudojant „Pubmed“ duomenų bazę. Literatūros analizės paieška buvo atliekama naudojant parinktus raktinius žodžius, išnagrinėta daugiau kaip 30 publikacijų susijusių su žmogaus mikrobioma.

**Rezultatai:** mikrobioma yra itin svarbi žmogaus metabolinės funkcijos ir imuninės sistemos formavimosi dalis. Tačiau dažnai pasitaikantys aplinkos veiksniai – stresas, mityba bei antibiotikai sukelia mikroorganizmų sudėties ir įvairovės disbalansą, o tai sąlygoja didesnę įvairių ligų išsivystimo riziką. Todėl ši sritis tampa vis aktualesnė ir dažniau pritaikoma klinikinėje praktikoje – vienas iš sėkmingų pavyzdžių yra *Clostridium difficile* gydymas pritaikant fekalijų transplantacijos metodą

**Išvados:** tobulėjant mokslui yra vis daugiau sužinoma apie mikrobiomos sudėties ir įvairovės svarbą bei sąsajas su įvairiomis žmogaus fiziologinėmis funkcijomis. Tikimasi, kad ateityje šias žinias bus galima pritaikyti įvairių infekcinių, autoimuninių ir onkologinių ligų gydyme bei prevencijoje, naudojant mikrobiomą kaip biomarkerį rizikos įvertinimui.

**Raktažodžiai:** žarnyno mikrobioma, mikroorganizmai, disbiozė.

## 1. Įvadas

Žmogaus mikrobioma – mūsų organizme gyvenančių mikroorganizmų visuma. Mikrobiomą sudaro bakterijos, grybeliai bei virusai, kurių randama ant odos, o ypač didelė dalis virškinamajame trakte (95%). Skaičiuojama, kad suaugusio žmogaus organizme yra apie 100 000 milijardų mikroorganizmų, o jų bendra masė sudaro apie 2 kilogramai [1]. Todėl šių mikroorganizmų sinergistinis poveikis turi potencialą tiesiogiai ar netiesiogiai paveikti daugumą žmogaus fiziologinių funkcijų [2].

Per pastarąjį dešimtmetį susidomėjimas ir žinios apie žarnyno mikrobiomą ir jos poveikį žmogaus organizmui eksponentiškai išaugo. Maisto bei papildų pramonė vis daugiau dėmesio skiria fermentuotiems ir probiotikų turintiems produktams, tačiau nors ir ši mokslo šaka sparčiai auga, vis dar lieka nemažai neatsakytų klausimų [2].

## 2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo metodas – literatūros apžvalga. Literatūros analizės paieška buvo atliekama naudojant parinktus raktinius žodžius, išnagrinėta daugiau kaip 30 publikacijų susijusių su žmogaus mikrobioma.

## 3. Rezultatai

### 3.1. Mikrobiomos unikalumas

Mikrobioma yra unikali – kaip piršto atspaudas. Kiekvienas individas turi unikalią mikrobiomos sudėtį dėl skirtingos genetikos, aplinkos veiksnių ir mitybos įpročių nuo pat gimimo. Nors ir žarnyno mikrobioma pasižymi plačiu skirtumu tarp individų, tačiau jos svyravimai individualiai

laikui bėgant yra gana stabilūs [1]. Metagenominės analizės metu nustatyta, kad gimus kūdikiui dėl motinos pieno formuojasi mikrobioma, kurioje vyrauja mikroorganizmai efektyviai skaidantys laktozę (Bifidobacterium) [3]. Ši sudėtis pasikeičia, kuomet mitybos raciono pagrindą ima sudaryti kietas maistas (tuomet vyrauja Bacteroidetes ir Firmicutes) ir nuo šio mikrobiomos struktūros susiformavimo ji išlieka gana stabili iki pat senatvės [9].

### 3.2. Mikrobiomos poveikis žmogaus organizmui

Žarnyno mikrobioma dalyvauja daugybėje fiziologinių procesų. Įrodyta, kad didelė dalis šių poveikių yra naudingi žmogaus sveikatai ir homeostazės palaikymui. Pagrindiniai procesai apibrėžiami, kaip metabolinė ir imuninė funkcijos [4].

#### 3.2.1. Metabolinė funkcija

Žarnyno mikrobioma yra neatskiriama žmogaus virškinamojo trakto dalis, kuri padeda suvirškinti įvairius substratus, kurių žmogaus organizmas išskiriamų fermentų pagalba yra nepajėgus metaboliškai apdoroti. Pavyzdžiui, ksilogliukanai dažniausiai randami daržovėse, tokiose kaip salotos ir svogūnai. Šios medžiagos virškinimas tik izoliuotais žmogaus fiziologiniais procesais yra gana ribotas, todėl atlikus metagenomų duomenų bazės analizę, įrodyta, kad Bacteroides rūšies mikroorganizmai atlieka didelį vaidmenį metaboliškai apdorojant šį junginį. Šis pavyzdys parodo, kaip žmogaus organizmas užmezgė abipusiai naudingus santykius su žarnyno mikrobioma [5]. Taip pat žarnyno mikroorganizmai produkuoja vitaminą B12,

tiaminą, riboflaviną ir vitaminą K, kuris yra reikalingas kraujo krešėjimo procese [8].

### **3.2.2. Mikrobiomos poveikis žmogaus imuninei sistemai**

Sąveika tarp mikrobiomos ir žmogaus imuninės sistemos yra sudėtinga ir kompleksinė. Imuninė sistema yra prisitaikiusi toleruoti komensalius mikroorganizmus ir reaguoti į patologinius, todėl mikrobioma yra svarbus veiksnys imuninės sistemos formavimuisi nuo pat gimimo [5,6]. Dar XX a. viduryje atliktas tyrimas su sterilioje aplinkoje laikomomis pelėmis parodė, kad mikrobiomos nebuvimas lemia neigiamą limfoidinio audinio, blužnies, mezenterinių limfmazgių formavimąsi bei ženkliai mažesnę CD4 ir IgA gamybą [7]. Nustatyta, kad sutrikus mikrobiomos pusiausvyrai yra didelė alergijų, autoimuninių ir uždegminių ligų išsivystimo rizika [6].

### **3.3. Aplinkos veiksnių poveikis žmogaus žarnyno mikrobiomai**

#### **3.3.1. Mityba**

Vienas iš svarbiausių veiksnių turintis ryšį su mikrobioma yra mityba. Nustatyta, kad turtingesnė mikrobioma yra siejama su dietomis, kuriose yra daug skaidulų iš augalinės kilmės produktų, lyginant su vakarietiška mityba, kurioje gausu riebalų, cukraus ir gyvūlinės kilmės baltymų [6]. Yra manoma, kad tai galėtų būti vienas iš veiksnių, kodėl ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse yra taip paplitęs nutukimas, širdies ir kraujagyslių bei onkologinės ligos. Todėl ateityje mikrobiomos tyrimai galėtų padėti diferencijuoti ir tapti biologiniu markeriu,

atskiriant „sveiką“ ir „nesveiką“ mitybą bei poveikį ligų patogenezėje [2].

#### **3.3.2. Stresas**

Stresas apibrežiamas kaip organizmo reakcija į aplinkos veiksnius, keliančius grėsmę žmogaus gerovei, sveikatai ar gyvybei ir sutrikdančius jo psichofizinę pusiausvyrą. Streso metu yra aktyvuojama pogumburio – hipofizės – antinksčių ašis, kurios metu išskiriama gliukokortikoidai bei katecholaminai [10]. Tyrimais nustatyta, kad žarnyno mikrobioma yra jautri stresui ir streso metu išskiriamiems mediatoriams. Nors ir tikslūs mechanizmai nėra aiškūs, tačiau yra manoma, kad tiek ūminis, tiek lėtinis stresas sukelia disbiozę (normalios žarnyno mikrofloros sudėties bei savybių pasikeitimą), kuri gali turėti neigiamą ryšį ir sąlygoti padidėjusį nerimą bei depresiją. Tikimasi, kad ateityje probiotikai galės papildyti ir palengvinti pacientų, kurie serga dirgliosios žarnos sindromu ir nerimo sutrikimais, gydymą [11, 15].

#### **3.3.3. Antibiotikai**

Plataus spektro antibiotikų terapija paveikia ne tik patogeninius, bet kartu ir teigiamą poveikį žmogaus organizmui turinčius mikroorganizmus [2]. Po ilgalaikio antibiotikų vartojimo sutrikus mikrobiomos balansui, atsiranda ne tik didesnė įvairių infekcinių ir autoimuninių ligų išsivystimo rizika, bet yra opi šių laikų problema – mikroorganizmų atsparumas antibiotikams. Yra nustatyta, kad po antibiotikoterapijos didžioji dalis mikrobiomos gali sugrįžti į prieš gydymą buvusį kiekį ir įvairovę, tačiau labai dažnai dalis šios sudėties yra netenkama visam laikui. Norint

išvengti šio poveikio antibiotikai yra skiriami intraveniniu būdu, tačiau dalis preparato vis tiek patenka į žarnyną per išskiriamą tulžį [12]. Todėl yra labai svarbu klinikinėje praktikoje skirti racionalią antibiotikoterapiją.

### **3.4. Mikrobiomos pritaikymas klinikinėje praktikoje**

Dažnai po ilgalaikio paciento gydymo antibiotikais žarnyne susidaro tinkama metabolinė aplinka oportunistui *Clostridium difficile*, kuris sukelia infekcinį viduriavimą, o sunkesniais atvejais toksinį megacolon ar net mirtį. Dažniausiai šio sukėlėjo gydymui yra skiriamas metronidazolis, o esant atsparumui – vankomicinas. Tačiau šio gydymo metu vartojami antibiotikai dar labiau sutrikdo mikrobiomos pusiausvyrą, o tai lemia vis dažniau atsinaujinančias *Clostridium difficile* infekcijas. Todėl norint išvengti šios pasikartojančios problemos yra vis plačiau naudojamas dar XX a. viduryje pirmą kartą aprašytas metodas - fekalijų mikrofloros transplantacija (FMT) [13]. Šios procedūros metu sveiko žmogaus (donoro) specialiai paruoštos išmatos persodinamos sergančiam pacientui (recipientui) į virškinamąjį traktą. Tyrimais ir klinicine praktika įrodyta, kad šis būdas yra itin veiksmingas antibiotikams atsparios *Clostridium difficile* gydyme - po pirminės FMT transplantacijos pasveiksta apie 91%, o po antrinės apie 98% pacientų. Tikimasi, kad ateityje šis metodas bus pritaikytas ir kitų ligų gydyme [14].

## **4. Išvados**

Mikrobioma yra itin svarbi žmogaus metabolinės funkcijos ir imuninės sistemos formavimosi dalis. Dažnai pasitaikantys aplinkos veiksniai – stresas, mityba bei antibiotikai sukelia disbiozę, o tai sąlygoja didesnę infekcinių, autoimuninių ir kitų ligų išsivystymo riziką. Todėl yra vis dažniau atkreipiamas dėmesys į mikrobiomos svarbą ir pritaikymą klinikinėje praktikoje, vienas iš sėkmingų pavyzdžių yra *Clostridium difficile* eradikacija, pritaikant fekalijų transplantacijos metodą. Tikimasi, kad ateityje šias žinias bus galima pritaikyti ne tik įvairių infekcinių, autoimuninių ir onkologinių ligų gydyme, bet ir jų prevencijoje, naudojant mikrobiomą kaip biomarkerį rizikos įvertinimui. Nors ir per paskutinius kelis dešimtmečius ši sritis labai pažengė į priekį, tačiau vis dar lieka nemažai neatsakytų klausimų.

### **Literatūros šaltiniai**

1. Kim S, Jazwinski SM. The gut Microbiota and healthy aging: A mini-review. *Gerontology* [Internet]. 2018;64(6):513–20.
2. Cresci GA, Bawden E. Gut microbiome: What we do and don't know: What we do and don't know. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2015;30(6):734–46.
3. Salazar N, Arboleya S, Valdés L, Stanton C, Ross P, Ruiz L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet* [Internet]. 2014;5:406.
4. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The gastrointestinal microbiome: A review. *J Vet Intern Med* [Internet]. 2018;32(1):9–25.

5. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2015;31(1):69–75.
6. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut Microbiota and inflammation: An overview. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(20):7618.
7. Bauer H, Horowitz RE, Levenson SM, Popper H. The response of the lymphatic tissue to the microbial flora. *Studies on germfree mice* [Internet]. Nih.gov. 1962.
8. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human gut microbiome: Function matters. *Trends Microbiol* [Internet]. 2018;26(7):563–74.
9. Claesson MJ, Cusack S, O’Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011;108 Suppl 1(supplement\_1):4586–91.
10. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J* [Internet]. 2017;16:1057–72.
11. Lyte M, Vulchanova L, Brown DR. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2011;343(1):23–32.
12. Smith DL, Harris AD, Johnson JA, Silbergeld EK, Morris JG Jr. Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002;99(9):6434–9.
13. Hui W, Li T, Liu W, Zhou C, Gao F. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(1):e0210016.
14. Wang J-W, Kuo C-H, Kuo F-C, Wang Y-K, Hsu W-H, Yu F-J, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2019;118 Suppl 1:S23–31.
15. Tetel MJ, de Vries GJ, Melcangi RC, Panzica G, O’Mahony SM. Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2018;30(2):e12548.