

ОБЗОР

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Е.Н. Ильина*, Е.М. Майорова, А.И. Манолов, А.А. Коренькова, В.В. Бахметьев, К.С. Горбунов

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА,
119435, Москва, Малая Пироговская ул., д. 1а; *e-mail: ilinaen@gmail.com

В курсе физиологии человека кишечник традиционно рассматривают как метаболически активный орган, деятельность которого связывают в первую очередь с продукцией многочисленных пищеварительных ферментов. Развитие технологий молекулярного анализа позволило существенно детализировать эту картину, в первую очередь за счет расшифровки метаболического потенциала кишечной микробиоты. Данные многочисленных метагеномных исследований свидетельствуют, что количество эукариотических и бактериальных клеток в организме человека сопоставимо – около 3.0×10^{13} , при этом количество генов в метагеноме кишечника в сто раз больше, чем в геноме человека. Очевидно, что микробиота кишечника оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на метаболизм лекарственных препаратов и ксенобиотиков, что может сказаться на их эффективности и токсичности. Обнаружено, что ксенобиотики, вводимые перорально, могут метаболизироваться кишечными микробными ферментами еще до всасывания из желудочно-кишечного тракта в кровь. Метаболические реакции, выполняемые микробиотой кишечника, значительно отличаются от метаболических реакций печени, обеспечивая модификацию лекарственных препаратов путем ацетилирования, деацетилирования, декарбокислирования, дегидроксилирования, деметилирования, дегалогенирования и др. Несмотря на то, что метаболизм ксенобиотиков микробными ферментами кишечника до некоторой степени известен, информация о конкретной микрофлоре, опосредующей каждую метаболическую реакцию, всё ещё ограничена, в первую очередь, отсутствием адекватной модели микробного сообщества кишечника, позволяющей накапливать экспериментальные данные для построения вычислительных моделей. Сегодня в исследовании метаболизма лекарственных средств применяют микрофлюидные чипы, на которых функции различных органов и тканей, таких как печень, почки, легкие и кишечник, воспроизводятся в виде *in vitro* моделей в форме 2D и 3D клеточных культур. Дополнение таких систем микробным сообществом позволит максимально приблизиться к моделированию *in vitro* сложных биологических процессов в интересах фармакологических исследований и накопления данных для построения вычислительных моделей.

Ключевые слова: микробиота; метагеном; биотрансформация; ксенобиотики; микрофлюидика; вычислительное моделирование

DOI: 10.18097/BMCRM00146

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность фармакотерапии существенно отличается у разных людей. Однако регистрируемых генетических различий между людьми недостаточно для объяснения всего спектра наблюдаемых отличий в ответах на те или иные лекарственные препараты [1].

Поскольку большинство лекарственных препаратов принимается перорально, именно кишечная микробиота, представляющая наиболее разнообразное и многочисленное микробное сообщество, стала объектом пристального внимания исследователей. Возросший интерес к оценке влияния микробиоты на метаболизм лекарственных соединений сформировал новое направления науки – фармакомикробиотику, получившую свое развитие совместно с фармакогеномикой.

Данные многочисленных метагеномных исследований свидетельствуют, что количество эукариотических и бактериальных клеток в организме человека сопоставимо – около 3.0×10^{13} [2]; при этом количество генов в метагеноме кишечника человека составляет около 530000 против 30000 в геноме человека [3]. Согласно теории функциональной избыточности [4], кишечная экосистема образована «бактериальным супервидом» с очень большим геномом,

состоящим из широко расходящихся микробных линий, чьи геномы содержат функционально сходные наборы генов, которые могут привести к возникновению согласованного единого метаболического исхода.

Рассматривая вопрос влияния на метаболизм лекарственных средств, можно говорить о различных механизмах, в которых прямо или косвенно участвует микробиота кишечника. Прямое воздействие включает в себя биотрансформацию, которая приводит к изменению химической структуры лекарственного соединения, вплоть до деградации вещества [5]. В ряде случаев биотрансформация приводит к преобразованию пролекарства в активный препарат. Однако в других случаях препарат инактивируется или же преобразуется в токсичную форму. Схематично варианты таких взаимодействий представлены на рисунке 1.

1. ПРЯМАЯ БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Биотрансформация ксенобиотиков является одной из основных функций кишечной микробиоты. Кишечник, как тонкий, так и толстый, обеспечивает среду с низким окислительно-восстановительным потенциалом и отсутствием или малым количеством доступного кислорода.



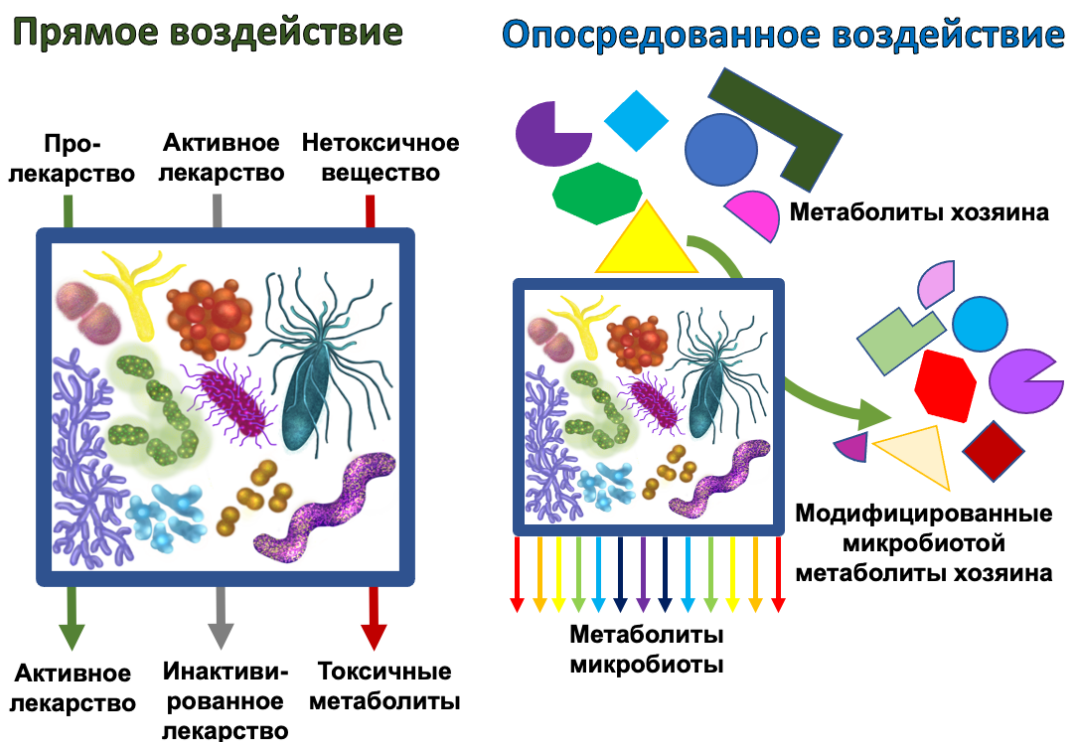


Рисунок 1. Влияние микробиоты на метаболиты хозяина и ксенобиотики.

Такие анаэробные и восстановительные условия в кишечнике опосредуют восстановительный метаболизм поступающих ксенобиотиков резидентными кишечными бактериями.

Перорально вводимые лекарственные средства могут метаболизироваться кишечной микробиотой (например, путем восстановления) и/или ферментами, метаболизирующими лекарственные средства хозяина (путем окисления), вследствие чего они биоактивируются, элиминируются или инактивируются. С другой стороны, показано, что использование лекарств связано с наибольшей межличностной изменчивостью микробиоты кишечника, и многие неантибиотические препараты, как установлено, обладают антикомменсальной активностью, предполагая, что некоторые лекарства вызывают изменения состава микробиоты кишечника. С точки зрения роли кишечной микробиоты в поддержании здоровья хозяина или развитии заболеваний, некоторые отпускаемые по рецепту лекарства (и другие ксенобиотики) могут непреднамеренно влиять на физиологию хозяина через их воздействие на состав/структуру кишечной микробиоты.

О метаболизме ксенобиотиков кишечной микробиотой сообщалось на протяжении десятилетий и подтверждалось доказательствами, представленными для лекарственных препаратов различных химических классов и терапевтического действия. Сегодня мы можем утверждать, что микробиота кишечника как единая экосистема содержит ферменты, обеспечивающие каскады химических реакций, которые приводят к биотрансформации ряда соединений (табл. 1).

Однако, несмотря на накопленные свидетельства происходящей под действием кишечной микробиоты биотрансформации ксенобиотиков, биохимические и генетические основы этих процессов до сих пор в основном неизвестны. Отчасти это связано с ощутимыми

трудностями культивирования некоторых кишечных бактерий и чрезвычайной сложностью сообщества кишечной микробиоты. Для некоторых лекарств были идентифицированы и охарактеризованы ферменты определенных кишечных бактерий, ответственные за их биотрансформацию, но для большинства соединений доступны только косвенные доказательства, указывающие на опосредованный кишечными бактериями восстановительный метаболизм. Физиологические роли даже известных кишечных бактериальных ферментов до конца не определены.

При этом вклад микробиоты кишечника в биотрансформацию препарата подчас доминирует над метаболическими процессами, протекающими под действием ферментов хозяина. Zimmermann и соавторы обнаружили, что индивидуальные реакции на препарат зависят от генетики микробиоты человека [7]. Они исследовали метаболизм нуклеозидных препаратов, которые используются в качестве противовирусных и антидепрессантов, у мышей, имеющих различные мутантные микробиоты. Затем они смоделировали фармакокинетику в различных частях тела и определили вклад хозяина и микроорганизмов. Было выявлено, что у некоторых мышей до 70% биотрансформации лекарств может быть отнесено к микробному метаболизму [7].

Другим следствием из взаимосвязи генетических особенностей микробиоты и реакции организма хозяина на лечение является еще один подход к поиску терапии: влияние на экспрессию тех или иных генов у конкретных бактерий. Singh и соавторы показали [8], что обработка изолятов нескольких бактерий с множественной лекарственной устойчивостью иммуно-антибиотиком двойного действия в форме пролекарства дает эффект, аналогичный условному нокауту целевого гена.

Таблица 1. Типы химических реакций при метаболизме ксенобиотиков (адаптировано из[6]).

Тип реакции	Субстрат (ксенобиотик)
Восстановительные	Бальзалазин, дигоксин, зонисамид, клоназепам, метронидазол, мизонидазол, неопронтозил, нитразепам, олсалазин, омепразол, пронтозил, сулиндак, сульфасалазин, сульфинпиразон
Гидролиз	Глюкуронид морфина, карбенексон, лактулоза, метотрексат, нитроглицерин, пикосульфат натрия, сеннозиды, соривудин
Удаление функциональной группы	Леводопа, метамфетамин, сукцинилсульфатазол, фенацетин, флуцитозин
Расщепление N-оксида	Низатидин, ранитидин
Протеолиз	Инсулин, кальцитонин
Денитрация	Глицерилтринитрат, изосорбид динитрат
Деконъюгация	Индометацин, иринотекан
Образование аминов/гидролиз амидов	Хлорамфеникол
Дециклизация тиазольного кольца	Левамизол
Ацетилирование	5-аминосалициловая кислота
Расщепление изоксазола	Рисперидон
Прочие	Азетирелин, гесперидин, оксонат калия

Также авторы отмечают, что это исследованное на мышинной модели пролекарство (ингибитор 4-гидрокси-3-метилбут-2-енилфосфатредуктазы, ЕС 1.17.1.2) стимулировало иммунную реакцию организма хозяина. Исходя из этого можно предположить, что перспективным направлением разработок лекарств является создание комбинации из самого действующего вещества и вспомогательного вещества, модулирующего экспрессию определенных генов конкретных бактерий, продукты которых способствуют снижению эффективности препарата.

Как известно, микробиом кишечника человека метаболизирует многие лекарственные средства [6]. Zimmermann с коллегами провели испытания 76 штаммов бактерий из кишечника человека, представляющих 68 видов из основных таксономических групп бактерий, для оценки их способности метаболизировать 271 препарат *in vitro* [9]. Эти препараты были выбраны для обеспечения разнообразности группы с точки зрения таких аспектов, как молекулярная структура или воздействие на организм. Было обнаружено, что 176 из исследованных препаратов претерпели значительные метаболические изменения, вызванные хотя бы одним бактериальным штаммом, что привело к снижению уровня активности молекулы препарата. Каждый протестированный штамм бактерий метаболизировал хотя бы некоторые из препаратов. При этом количество препаратов на штамм варьировало от 11 до 95. Учитывая, что авторы тестировали широко репрезентативную группу лекарственных средств, масштабы этих результатов примечательны, поскольку они повышают вероятность того, что большинство лекарственных средств модифицируются микробиотой. После проведения анализа продуктов биотрансформации 176 препаратов с помощью масс-спектрометрии было обнаружено 868 уникальных молекул. Эти данные указывают на то, что в результате

биотрансформации кишечными бактериями из некоторых лекарственных средств могут быть получены более одного метаболита.

Достаточно хорошо изучены пути взаимодействия микробиоты и различных классов гипотензивных препаратов. Антигипертензивные препараты, такие как амлодипин и нифедипин, метаболизируются микробными ферментами кишечника, что может влиять на всасывание лекарств и приводит к изменению фармакологической активности препарата и возможному отказу от надлежащего контроля артериального давления или неожиданным побочным эффектам. Это, вероятно, указывает на наличие дополнительных механизмов, которые изменяют терапевтическую эффективность гипотензивных препаратов, особенно при определенных патологических состояниях желудочно-кишечного тракта или при одновременном применении таких веществ, как антибиотики и пробиотики, которые могут изменять микробный состав кишечника.

Большинство гидрофобных ксенобиотиков, вводимых перорально, превращаются в гидрофильные продукты посредством окисления и конъюгации для облегчения их выведения и детоксикации. Эти процессы происходят в основном в печени. Однако обнаружено, что ксенобиотики, вводимые перорально, также могут метаболизироваться кишечными микробными ферментами прежде чем всасываться из желудочно-кишечного тракта в кровь. Метаболические реакции, выполняемые микробиотой кишечника, значительно отличаются от метаболических реакций печени. Микробиота желудочно-кишечного тракта в основном метаболизирует лекарственные препараты и фитохимические вещества до гидрофобных соединений, что влияет на всасывание лекарств и может изменять их фармакологические эффекты. В этом участвуют основные микробные ферменты, такие как β -глюкозидазы,

β -глюкуронидазы, сульфатазы, азоредуктазы, нитроредуктазы и нитратредуктазы. Типичные примеры соединений и лекарственных препаратов, метаболизируемых микробиотой кишечника, включают симвастатин, протозил, иринотекан, глицирризин, амигдалин, байкалеин, гинсенозиды и генистеин. Некоторые препараты, такие как ацетаминофен, амлодипин, хлорамфеникол, дигоксин, ловастатин и сульфасалазин, также подвержены влиянию кишечного микробного метаболизма (табл. 1).

Несмотря на то, что метаболизм ксенобиотиков микробными ферментами кишечника до некоторой степени известен, информация о конкретной микрофлоре, ферменты которой катализируют каждую метаболическую реакцию, всё ещё ограничена. Микробиота оказывает сложное влияние на метаболизм и транспорт вводимых перорально лекарственных соединений и на метаболическую активность слизистой оболочки кишечника. Перорально вводимые препараты, особенно те, которые не всасываются полностью из тонкой кишки или кандидаты на энтерогепатическую циркуляцию, неизбежно соприкасаются с микробиотой дистального отдела кишечника.

Микробиота кишечника обладает разнообразной и обширной способностью к биотрансформации для метаболизма ксенобиотических соединений. Условия, влияющие на микробный профиль кишечника, такие как стерилизация животных или лечение антибиотиками, могут приводить к изменениям фармакокинетики ксенобиотических соединений, включая фитохимические вещества, диетические соединения и многие лекарственные препараты. Хотя в весьма ограниченном количестве исследований непосредственно изучалось влияние микробиоты кишечника на фармакокинетику гипотензивных препаратов, известно, что микробиота влияет на биодоступность гипотензивных препаратов различными путями, включая метаболизм бактерий, модуляцию ферментов метаболизма и кишечный транспорт. Такое вовлечение микробиоты кишечника может указывать на дополнительные механизмы, которые могут изменять терапевтическую эффективность гипотензивных препаратов, особенно при определённых патологических состояниях желудочно-кишечного тракта или при одновременном применении таких веществ, как антибиотики и пробиотики, которые могут изменять микробный состав кишечника. В свете этих возможностей в будущих исследованиях будут уделять больше внимания потенциальному метаболизму гипотензивных препаратов микробиотой кишечника [10].

Благодаря достижениям в области метагеномики, метаболомики и биоинформатики, а также сбору тысяч кишечных бактерий и более совершенным методам культивирования в настоящее время доступны огромные ресурсы, позволяющие идентифицировать конкретные кишечные бактерии и их ферменты, опосредующие биотрансформацию лекарств. Однако для большинства описанных в литературе восстановительных метаболитов ответственные кишечные бактерии и их ферменты, опосредующие эти реакции, в значительной степени неизвестны. Идентификация и характеристика этих кишечных бактерий и их ферментов не только заложит основу для интеграции кишечной микробиоты в оптимизацию результатов лекарственной терапии у хозяина, но и даст возможность определить их физиологическую роль в бактериях и в кишечном сообществе [11].

2. ОПОСРЕДОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ

Отдельный интерес представляет влияние микробиоты на противоопухолевые препараты. На примере колоректального рака были выяснены некоторые важные нюансы: во-первых, бактерии играют неравноценную роль в развитии опухоли и взаимодействуют между собой (концепция «водитель-пассажир»: одни бактерии способствуют развитию опухоли, а другие селятся на них, как на комфортном для них месте обитания), во-вторых, по мере развития опухоли изменяется и состав локального сообщества, и субстрат, на котором они находятся, поскольку микроорганизмы модифицируют свой локальный биотоп; в-третьих, бактерии в опухоли распределены неравномерно [12], что может оказывать локальное влияние на метаболические процессы. При этом результаты локальных влияний могут комбинироваться из-за того, что эти локальные микросистемы не изолированы друг от друга. Кроме того, сочетание метаболитов нескольких бактерий может приводить к иным вариантам биотрансформации по сравнению с биотрансформацией метаболитами этих же бактерий по отдельности. Для изучения неоднородности распределения отдельных видов бактерий может быть применена, например, технология HiPR-FISH, позволяющая идентифицировать и в высоком разрешении картировать пространственное распределение микроорганизмов в сложном сообществе [13].

Ранее было замечено [14], что культивирование *in vitro* двух типов опухолевых клеток человека вместе с фибробластами привело к неожиданному выживанию опухолевых клеток после воздействия химиотерапевтическим препаратом гемцитабином. Geller и ее коллеги провели работу по исследованию этого феномена. Используя анализ ДНК-последовательностей, они обнаружили, что образец фибробластов был заражён бактерией *Mycoplasma hyorhina* [15]. Сообщалось и о других примерах, когда бактерии модулировали эффект противоопухолевой терапии. Например, у пациентов с раком толстой кишки часто имеется большое количество бактерий *Fusobacterium nucleatum*, ассоциированных с опухолями, и это связано с худшим клиническим прогнозом [16]. В клетках колоректального рака эта бактерия может активировать пути, придающие устойчивость опухоли к препаратам фторурацил и оксалиплатин [17].

Стоит отметить, что кишечная микробиота может влиять и на реакцию организма хозяина, и на препарат и его токсичность, модулируя молекулярные пути хозяина, ответственные за метаболизм и транспорт лекарственных веществ. Такое влияние может осуществляться через воздействие на экспрессию генов хозяина, участвующих в транспорте и метаболизме лекарств, а также через вмешательство в ферментативную активность хозяина и модуляцию иммунных реакций [18, 19]. Подобное воздействие может быть опосредовано микробными метаболитами или модификацией метаболитов хозяина, в том числе их прямой биотрансформацией после выделения их с желчью из печени. Выделение метаболитов препарата с желчью предоставляет возможность для повторной биотрансформации их ферментами β -глюкуронидазами, которые могут реактивировать препарат в кишечнике, вызывая его повышенную токсичность. Примером такого

явления служит иринотекан (СРТ-11), широко используемый внутривенный пролекарственный препарат для лечения рака толстой кишки. После введения иринотекана происходит сложный ряд биотрансформационных реакций. Так, в результате гидролиза иринотекана карбоксилэстеразой образуется его активный метаболит SN-38, который проявляет токсичность по отношению к эпителиальным клеткам кишечника и, как полагают исследователи, усугубляет диарею, наблюдаемую практически у 80% пациентов [20]. Аналогичный механизм способствует возникновению побочных эффектов при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, включая диклофенак, индометацин и кетопрофен [21].

Сравнение безмикробных и колонизированных мышей показало, что микробиота влияет на экспрессию ряда генов хозяина, участвующих в метаболизме и транспортировке лекарственных веществ [18]. Это влияние на экспрессию генов хозяина микробиотой кишечника может быть локальным [22] (в тканях кишечника) или опосредованным, что включает в себя поражение печени как органа, вовлеченного в метаболизм медикаментов [23].

Сравнение безмикробных и колонизированных мышей показало, что микробиота кишечника не только меняет спектр эндогенных метаболитов (10% общих метаболитов количественно отличаются не менее, чем на 50%), но и вносит свой вклад в циркулирующие в системе кровообращения уникальные микробные соединения [24, 25]. Некоторые из этих микробных метаболитов обрабатываются хозяином так же, как и ксенобиотики [24]. Такое совпадение ответных реакций организма хозяина на лекарства и микробные метаболиты может иметь последствия в ходе медикаментозной терапии; например, оно может привести к повышению токсичности или продолжительности полураспада ксенобиотиков в результате конкуренции между лекарством и микробными метаболитами за те же ферменты хозяина, которые участвуют в детоксикации или элиминации лекарств.

Лекарственные препараты в организме проходят сложный путь, связанный с перераспределением и метаболическими превращениями, и в конечном итоге – выделением. Перед входом в систему кровообращения и попаданием в целевую ткань или орган, перорально поступившие вещества подвергаются метаболизму в кишечнике и печени, что снижает возможную системную концентрацию лекарственных средств и, как следствие, их эффективность. В то же время другой показатель – биодоступность препарата – зависит уже, в том числе, от активности ферментов в кишечнике и печени [26]. А активность этих ферментов может варьировать между индивидуумами до десяти раз [27], что подчёркивает значительные межиндивидуальные различия в метаболизме микроорганизмов кишечника, которые могут способствовать вариациям в эффективности препарата [28].

При оценке процессов взаимодействия микробиома и лекарственных препаратов в организме следует иметь в виду выраженные различия по фармакологическим группам. Влияние микробиоты кишечника на противоопухолевую терапию может быть опосредованно через такие механизмы, как общая иммуномодуляция, увеличение числа клеток, специфически реагирующих на антигены как микробного, так и опухолевого происхождения, метаболизм, деградация (утилизация) лекарственных препаратов. В настоящее

время микробиота кишечника рассматривается как дополнительный, но немаловажный целевой объект изучения эффективности противоопухолевой терапии и снижения её токсичности, а также в качестве предиктора успешности иммунотерапии [29].

Взаимовлияние применяемой иммунотерапии и микробиоты кишечника может приводить к возникновению вторичной устойчивости к противоопухолевой терапии, либо наоборот – усилению противоопухолевого эффекта. В основе сложных взаимоотношений между иммунной системой хозяина, течением опухолевого процесса в соответствии с биологией конкретного вида опухоли, комменсальной и опухолевой микробиотой и терапевтическими мероприятиями лежат разнообразные молекулярные механизмы, привлекающие пристальное внимание исследователей.

Кроме того, инструменты и методы, используемые для характеристики микробиома, постоянно развиваются, чтобы предоставлять больше данных при меньших затратах. Новые подходы в иммунотерапии злокачественных новообразований обозначили наличие связи между микробиомом кишечника и успешностью терапевтических мероприятий. Выявление точных молекулярных механизмов, с помощью которых микробиота опосредует реакцию того или иного вида опухоли на иммуно- и химиотерапию, позволит широко использовать средства модуляции микробиома с целью повышения терапевтического эффекта и снижения токсичности противоопухолевых препаратов.

В частности, анти-PD1 иммунотерапия, направленная на белок 1 программируемой клеточной смерти (programmed cell death protein 1, PD1), продемонстрировала большой потенциал в лечении злокачественных новообразований, однако её успех зависит от множества факторов, одним из которых является состав микробиоты кишечника. Исследование особенностей микробиоты кишечника пациентов с меланомой показало существование взаимосвязи между микробиомом кишечника и ответом на иммунотерапию против PD-1 у этих пациентов [29-31]. Пациенты с благоприятным микробиомом кишечника могут иметь усиленные системные и противоопухолевые иммунные ответы, опосредованные повышенной презентацией антигена и улучшенной функцией эффекторных Т-клеток в микроокружении опухоли.

В недавнем исследовании, выполненном на российской когорте пациентов, удалось обнаружить маркёрные микроорганизмы, ассоциированные с ответом на анти-PD1 терапию, в том числе, аналогичные обнаруженным ранее [31].

Как показал анализ, в целом позитивное влияние на успех анти-PD1 терапии оказывает скорее общая, более «здоровая» композиция микробиома, способствующая лучшему пищеварению и усвоению из пищи питательных веществ, в частности – растительного происхождения. Терапевтический потенциал модуляции микробиома кишечника у пациентов, получающих иммунотерапию с блокадой контрольных точек, может иметь немаловажное значение для успеха лечения и прогноза течения опухолевого процесса, что потребует оперативной оценки микробиома у онкологических больных в ходе терапии.

Говоря о влиянии микробиоты на метаболизм, необходимо учитывать, что ксенобиотики сами могут

воздействовать на кишечную микробиоту. Известно как минимум 30 лекарственных препаратов, которые непосредственно воздействуют на микробиотную активность в кишечнике [32]. Такие лекарственные средства могут индуцировать изменения в экспрессии генов у представителей нескольких таксономических групп микробиома [33], что, в свою очередь, может приводить к снижению продукции ферментов, необходимых для биотрансформации. Помимо хорошо известного действия антибиотиков на микробиоту, существуют убедительные доказательства того, что воздействие таких ксенобиотиков, как тяжелые металлы, пестициды, наночастицы, полициклические ароматические углеводороды, диоксины, фураны, полихлорированные дифенилы и «некалорийные» искусственные подсластители влияют на микробиом кишечника и это, вероятно, способствует развитию метаболических, злокачественных, воспалительных или иммунных заболеваний [34]. Причём такие ксенобиотики могут попадать как непосредственно из внешней среды (например, при дыхании), так и вследствие некачественной очистки сырья, которое было использовано для производства продуктов питания или медикаментов, потребляемых человеком.

Известно, что структура микробиома тесно связана с диетой [35], возрастом [36] и генетикой самого хозяина [37]. В частности, были выявлены корреляции между наличием или отсутствием отдельных таксонов бактерий и диетой, а также ассоциации, опосредованные кишечной микробиотой, между диетой и циркулирующими метаболитами у женщин с низкой минеральной плотностью костей [38].

Приведём другой пример взаимосвязи диеты, микробиоты и циркулирующих метаболитов. Сердечный гликозид дигоксин инактивируется «сердечной гликозидредуктазой» (*cgr*) *Eggerthella lenta*. Эта нежелательная инактивация может быть снижена за счет увеличения количества аргинина в пище, что свидетельствует о влиянии диетических вмешательств на взаимодействие препарата с микробиотой [39]. Только штаммы *E. lenta*, несущие «сердечную гликозидредуктазу», осуществляют эту биотрансформацию. Показано, что обилие сердечной гликозидредуктазы в образцах стула позволяет предсказать инактивацию дигоксина и, как следствие, снижение активности лекарственных средств. Этот пример наглядно демонстрирует, что геномный и транскриптомный анализы микробиоты кишечника могут быть полезны для прогнозирования лекарственных реакций. Все эти данные свидетельствуют о необходимости реализации комплексного подхода.

3. ВОЗМОЖНОСТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Учитывая широкий спектр лекарств, метаболизируемых кишечной микробиотой, для развития персонализированного подхода в медицине крайне важно изучить как можно более полно и различные препараты. Это особенно важно в связи с тем, что метаболические пути лекарственных средств часто совпадают. Это позволяет построить вычислительные алгоритмы, позволяющие предсказать модификации лекарственных препаратов, которые будут произведены микробиотой конкретного пациента. В работе [40] авторы построили подобную вычислительную систему, названную

microbeFDT. Сначала они оценили степень химического сходства между 10822 различными веществами, включающими компоненты пищевых продуктов, лекарств и эндогенных соединений. Сходство соединений рассчитывалось на основе подсчета общих подструктур. Затем авторы использовали данные проекта Integrative Human Microbiome Project (iHMP) [41] для определения известных ферментов, участвующих в метаболизме рассматриваемых химических соединений, а также бактерий, в геноме которых содержатся гены данных ферментов.

Для последующего анализа был построен граф (рис. 2), содержащий следующую информацию: 1) сходство химических структур лекарственных препаратов, 2) описанные для них побочные эффекты, 3) ферменты, участвующие в метаболических превращениях данных веществ. Это позволило предсказывать метаболизм неизвестных соединений в том случае, когда известно схожее вещество с известным метаболизмом, осуществляемым микробами.

В качестве демонстрации применимости подхода, авторами был проанализирован и экспериментально проверен микробный метаболизм противоопухолевого препарата альтретамин, применяемого при лечении рака яичников. Примерно у половины пациентов, принимавших альтретамин перорально, были выявлены различные токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта. При помощи системы microbeFDT был обнаружен структурно сходный к альтретамину препарат - меламин, для которого имелось экспериментальное подтверждение токсичности, опосредованной микробиотой. Также, опираясь на построенный граф, был найден фермент (N-деметилаза), вероятно, осуществляющий деметилирование данного соединения. Инкубирование альтретамин с фекальной суспензией и анализ при помощи LC-MS подтвердил наличие данной модификации. Воздействие на микробное сообщество (уничтожение живых микроорганизмов) значительно снизило уровень наблюдаемой модификации.

Отсутствие реалистичных механистических моделей существенно тормозит понимание неоднородности реакций человека на фармакологические препараты. Хотя фармакокинетические модели подробно описывают распределение в организме и метаболизм лекарственного средства, они не учитывают индивидуальные вариации микробиома в дополнение к генетическим вариациям.

Последние достижения в области создания микрофлюидных систем могут обеспечить новые подходы к анализу лекарственных соединений *in vitro*, включая их скрининг, активное тестирование и изучение метаболизма [42]. На сегодняшний день функции различных органов и тканей, таких как печень [42], почки [43], легкие и кишечник, воспроизводятся в виде *in vitro* моделей формате 2D и 3D (сфероиды, органоиды) клеточных культур. Сокультивирование нескольких типов функциональных клеток в микрофлюидных системах типа «орган-на-чипе» может рассматриваться как новая вариация скрининговых платформ ADME (всасывание, метаболизм, распределение и выведение), позволяющая одновременно и комплексно анализировать клетки, лекарственные средства и их метаболиты. Для прогнозирования сложных органных взаимодействий предложена система «тело-на-чипе», интегрирующая в себя функции нескольких органов на едином микрофлюидном устройстве [44, 45]. Особенно перспективным такой подход

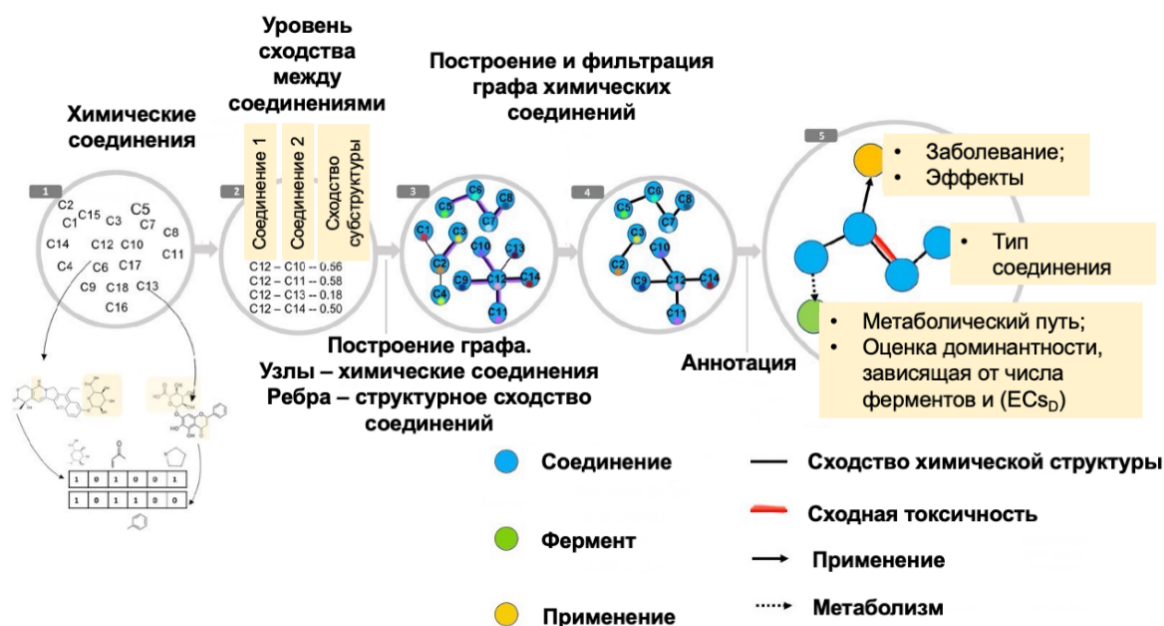


Рисунок 2. Схематическое представление структуры графа химических соединений, применяемого для предсказания метаболизма лекарственных средств в программе *microbEFD*T. Показаны основные этапы построения графа: 1) анализ химических структур соединений и выделение общих подструктур; 2) расчет уровня сходства соединений на основе наличия общих подструктур; 3) построение графа, в котором узлы соответствуют химическим соединениям, а ребра содержат информацию о степени сходства между ними; 4) фильтрация графа, удаление веществ, для которых не найдено близких по структуре соединений; 5) добавление узлов в граф, содержащих информацию о лекарственных и иных эффектах химических соединений и ферментах, способных метаболизировать данные соединения. Адаптировано из работы [40].

выглядит в отношении изучения онкологических заболеваний, поскольку он позволяет усовершенствовать разработку средств таргетной терапии [46-48].

Максимальное приближение модели биотрансформации лекарственных соединений к условиям *in vivo* невозможно без внесения в подобные устройства компонентов микробиома. В течение многих лет исследователи разрабатывают системы моделирования микробиоты кишечника *in vitro* с помощью различных типов биореакторов, а также с использованием клеточных субстратов, которые призваны имитировать клеточное разнообразие, присутствующее в кишечнике человека, поток метаболитов и перистальтические движения.

Среди биореакторов, позволяющих вести непрерывные культуры, различают хемостаты, аукостаты и ретеностаты. Все они состоят из резервуаров, датчиков, системы для ввода питательной среды и выведения продуктов жизнедеятельности для поддержания стабильных условий, однако способ создания стабильности отличается. В хемостатах удельная скорость роста регулируется за счет регулирования скорости добавления свежей среды и выведения продуктов жизнедеятельности и части клеток. В аукостатах поддерживается стабильная плотность популяции [49]. В ретеностатах, являющихся модификацией хемостатов, происходит отток сточных вод, а биомасса задерживается с помощью специальных фильтров. Стабильность в ретеностатах поддерживается за счет ограниченности пищевого ресурса. Поэтому темпы прироста микроорганизмов в них близки к нулю [50]. Также описаны механо-хемостаты – микрофлюидные устройства, которые позволяют изучать влияние механического напряжения на рост микроорганизмов [51]. Недавно описан прибор «Омнистат» (Omniostat), который, в зависимости от настроек (температура, pH, оксигенация, приток свежей среды и т.д.), может работать и как хемостат, и как аукостат, и

как ретеностат. В этой системе предусмотрена возможность потоков между сосудами, работающими в разных режимах и поддерживающих разные условия культивирования [52].

Очевидно, что адекватное моделирование микробиома кишечника *in vitro* требует создания моделей с использованием технологий клеточной биологии, среди которых наиболее перспективными можно считать органоиды кишечника. Органоиды создаются из индуцированных стволовых клеток, которые при определенных условиях культивирования пролиферируют и образуют сферы. В этих сферах присутствует кишечный эпителий, мезенхима и структуры, подобные кишечному просвету [53]. Органоиды как модель используются для широкого спектра исследований – от взаимодействия тканей кишечника с микробиомом [54] до изучения вирусных [55] и паразитарных инфекций.

Более продвинутая технология, подобная органоидам, – создание модели органа на искусственном каркасе-матрице [56]. Такие модели могут создаваться из различных клеточных линий, в том числе в комбинации, а также позволяют создавать гибридные органы [57]. По своей сути, данная технология представляет универсальное решение для любых исследовательских задач и ограничивается лишь сложностью каркаса-матрицы. Как уже отмечалось выше, в настоящее время активное развитие получили всевозможные микрофлюидные устройства, реализующие системы «орган-на-чипе» [58]. В настоящее время существует ряд таких устройств [59], однако особое внимание привлекает микрофлюидное устройство NuMiX [60, 61]. Устройство разработано для изучения взаимодействия микробиоты и желудочно-кишечного тракта человека и состоит из трех отсеков, разделенных полупроницаемыми мембранами, что позволяет одновременно культивировать как эукариотические клетки, так и микробные штаммы. Другие

устройства позволяют совместно культивировать сложные сообщества анаэробных и аэробных комменсальных бактерий и кишечный эпителий [62].

Сегодня мы еще далеки от создания надежных микрофлюидных устройств типа «тело-на-чипе», реализующих гетерологичные экосистемы, аналогичные микробиому кишечника. Однако создание таких устройств, начиная с моделей кишечника *in vitro*, крайне важно для перехода к высокопроизводительной проверке влияния микроорганизмов кишечника на широкий спектр ксенобиотиков (и наоборот), включая детальный анализ структурно-функциональных свойств и построение предсказательных вычислительных моделей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время вопрос о влиянии микробиоты на метаболизм лекарственных средств остается недостаточно изученным, однако существуют предпосылки для прорыва в этой области. Исходя из вышеописанного, можно заключить, что изучение влияния микробиоты на эффективность препаратов требует комплексного подхода. Разработка сложных контролируемых моделей позволит детально прояснить механизмы действия лекарственных средств, что, в свою очередь, даст возможность более взвешенно принимать решение о назначении того или иного лекарственного средства. Полученные в ходе таких исследований данные позволят не только усовершенствовать уже существующие терапевтические методы за счет выявления новых факторов, влияющих на эффективность того или иного препарата, но и разработать принципиально новые подходы к лечению.

Сложные микрофлюидные системы на основе комплекса типа «тело-на-чипе» позволят проводить исследования с высоким уровнем контроля условий, с низким уровнем упрощения системы относительно живого организма и в высоком разрешении.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования (соглашение №RFMEFI60419X0215).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nebert, D.W., Zhang, G., Vesell, E.S. (2008). From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metabolism Reviews*, **40**(2), 187–224. DOI: 10.1080/03602530801952864
2. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*, **14**(8), e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533
3. Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, **464**(7285),

- 59–65. DOI: 10.1038/nature0882
4. Moya, A., & Ferrer, M. (2016). Functional Redundancy-Induced Stability of Gut Microbiota Subjected to Disturbance. *Trends in Microbiology*, **24**(5), 402–413. DOI: 10.1016/j.tim.2016.02.002
5. Spanogiannopoulos, P., Bess, E. N., Carmody, R. N., & Turnbaugh, P. J. (2016). The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nature Reviews. Microbiology*, **14**(5), 273–287. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.17
6. Haiser, H. J., & Turnbaugh, P. J. (2013). Developing a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Pharmacological Research*, **69**(1), 21–31. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.07.009
7. Zimmermann, M., Zimmermann-Kogadeeva, M., Wegmann, R., & Goodman, A. L. (2019). Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science (New York, N.Y.)*, **363**(6427), eaat9931. DOI: 10.1126/science.aat9931
8. Singh, K. S., Sharma, R., Reddy, P., Vonteddu, P., Good, M., Sundarrajana, A., Choi, H., Muthumani, K., Kossenkova, A., Goldman, A. R., Tang, H. Y., Totrov, M., Cassel, J., Murphy, M. E., Somasundaram, R., Herlyn, M., Salvino, J. M., & Dotiwala, F. (2021). IspH inhibitors kill Gram-negative bacteria and mobilize immune clearance. *Nature*, **589**(7843), 597–602. DOI: 10.1038/s41586-020-03074-x
9. Zimmermann, M., Zimmermann-Kogadeeva, M., Wegmann, R., Goodman, A.L. (2019). Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*. **570**(7762), 462–467. DOI: 10.1038/s41586-019-1291-3
10. Choi, M. S., Yu, J. S., Yoo, H. H., & Kim, D. H. (2018). The role of gut microbiota in the pharmacokinetics of antihypertensive drugs. *Pharmacological Research*, **130**, 164–171. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.019
11. Guo, Y., Lee, H., & Jeong, H. (2020). Gut microbiota in reductive drug metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **171**, 61–93. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2020.04.002
12. Wang, Y., Zhang, C., Hou, S., Wu, X., Liu, J., & Wan, X. (2020). Analyses of Potential Driver and Passenger Bacteria in Human Colorectal Cancer. *Cancer Management and Research*, **12**, 11553–11561. DOI: 10.2147/CMAR.S275316
13. Shi, H., Shi, Q., Grodner, B., Lenz, J. S., Zipfel, W. R., Brito, I. L., & De Vlamincck, I. (2020). Highly multiplexed spatial mapping of microbial communities. *Nature*, **588**(7839), 676–681. DOI: 10.1038/s41586-020-2983-4
14. Straussman, R., Morikawa, T., Shee, K., Barzily-Rokni, M., Qian, Z. R., Du, J., Davis, A., Mongare, M. M., Gould, J., Frederick, D. T., Cooper, Z. A., Chapman, P. B., Solit, D. B., Ribas, A., Lo, R. S., Flaherty, K. T., Ogino, S., Wargo, J. A., & Golub, T. R. (2012). Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature*, **487**(7408), 500–504. DOI: 10.1038/nature11183
15. Geller, L. T., Barzily-Rokni, M., Danino, T., Jonas, O. H., Shental, N., Nejman, D., Gavert, N., Zwing, Y., Cooper, Z. A., Shee, K., Thaiss, C. A., Reuben, A., Livny, J., Avraham, R., Frederick, D. T., Ligorio, M., Chatman, K., Johnston, S. E., Mosher, C. M., Brandis, A., Fuks, G., Gurbatri, C., Gopalakrishnan, V., Kim, M., Hurd, M.W., Katz, M., Fleming, J., Maitra, A., Smith, D.A., Skalak, M., Bu, J., Michaud, M., Trauger, S.A., Barshack, I., Golan, T., Sandbank, J., Flaherty, K.T., Mandinova, A., Garrett, W.S., Thayer, S.P., Ferrone, C.R., Huttenhower, C., Bhatia, S.N., Gevers, D., Wargo, J.A., Golub, T.R., Straussman, R. (2017). Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*, **357**(6356), 1156–1160. DOI: 10.1126/science.aah5043
16. Mima, K., Nishihara, R., Qian, Z. R., Cao, Y., Sukawa, Y., Nowak, J. A., Yang, J., Dou, R., Masugi, Y., Song, M., Kostic, A. D., Giannakis, M., Bullman, S., Milner, D. A., Baba, H., Giovannucci, E. L., Garraway, L. A., Freeman, G. J., Dranoff, G., Garrett, W. S., Huttenhower, C., Meyerson, M., Meyerhardt, J.A., Chan, A.T., Fuchs, C.S., Ogino, S. (2016). *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*, **65**(12), 1973–1980. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310101
17. Yu, T., Guo, F., Yu, Y., Sun, T., Ma, D., Han, J., Qian, Y., Kryczek, I., Sun, D., Nagarsheth, N., Chen, Y., Chen, H., Hong, J., Zou, W., Fang, J. Y. (2017). *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell*, **170**(3), 411–413. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.008
18. Björkholm, B., Bok, C. M., Lundin, A., Rafter, J., Hibberd, M. L., & Pettersson, S. (2009). Intestinal microbiota regulate xenobiotic metabolism in the liver. *PLoS One*, **4**(9), e6958. DOI: 10.1371/journal.pone.0006958
19. Clayton, T. A., Baker, D., Lindon, J. C., Everett, J. R., & Nicholson, J. K. (2009). Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**(34), 14728–14733. DOI: 10.1073/pnas.0904489106
20. Stein, A., Voigt, W., & Jordan, K. (2010). Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **2**(1), 51–63. DOI: 10.1177/1758834009355164
21. Higuchi, K., Umegaki, E., Watanabe, T., Yoda, Y., Morita, E., Murano, M., Tokioka, S., & Arakawa, T. (2009). Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *Journal of Gastroenterology*, **44**(9), 879–888. DOI: 10.1007/s00535-009-0102-2
22. Hooper, L. V., Wong, M. H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P. G., & Gordon, J. I. (2001). Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, **291**(5505), 881–884. DOI: 10.1126/science.291.5505.881
23. Claus, S. P., Ellero, S. L., Berger, B., Krause, L., Bruttin, A., Molina, J., Paris,

- A., Want, E. J., de Waziers, I., Cloarec, O., Richards, S. E., Wang, Y., Dumas, M. E., Ross, A., Rezzi, S., Kochhar, S., Van Bladeren, P., Lindon, J. C., Holmes, E., & Nicholson, J. K. (2011). Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction. *mBio*, **2**(2), e00271-10. DOI: 10.1128/mBio.00271-10
24. Wikoff, W. R., Anfora, A. T., Liu, J., Schultz, P. G., Lesley, S. A., Peters, E. C., & Siuzdak, G. (2009). Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**(10), 3698–3703. DOI: 10.1073/pnas.0812874106
25. Claus, S. P., Tsang, T. M., Wang, Y., Cloarec, O., Skordi, E., Martin, F. P., Rezzi, S., Ross, A., Kochhar, S., Holmes, E., & Nicholson, J. K. (2008). Systemic multicompartmental effects of the gut microbiome on mouse metabolic phenotypes. *Molecular systems biology*, **4**, 219. DOI: 10.1038/msb.2008.56
26. Pond, S. M., & Tozer, T. N. (1984). First-pass elimination. *Basic concepts and clinical consequences*. *Clinical Pharmacokinetics*, **9**(1), 1–25. DOI: 10.2165/00003088-198409010-00001
27. Deloménie, C., Foux, S., Longuevaux, S., Brahimi, N., Bizet, C., Picard, B., Denamur, E., & Dupret, J. M. (2001). Identification and functional characterization of arylamine N-acetyltransferases in eubacteria: evidence for highly selective acetylation of 5-aminosalicylic acid. *Journal of Bacteriology*, **183**(11), 3417–3427. DOI: 10.1128/JB.183.11.3417-3427.2001
28. Sousa, T., Yadav, V., Zann, V., Borde, A., Abrahamsson, B., & Basit, A. W. (2014). On the colonic bacterial metabolism of azo-bonded prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **103**(10), 3171–3175. DOI: 10.1002/jps.24103
29. Olekhnovich, E. I., Manolov, A. I., Pavlenko, A. V., Konanov, D. N., Fedorov, D. E., Tikhonova, P. O., Glushchenko, O. E., Ilima, E. N. (2020). Intestinal microbiome modulates the response to antitumor immunotherapy. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **66**(1), 54–63. DOI: 10.18097/PBMC20206601054
30. Hamid, O., Robert, C., Daud, A., Hodi, F. S., Hwu, W. J., Kefford, R., Wolchok, J. D., Hersey, P., Joseph, R. W., Weber, J. S., Dronca, R., Gangadhar, T. C., Patnaik, A., Zarour, H., Joshua, A. M., Gergich, K., Ellassaiss-Schaap, J., Algazi, A., Mateus, C., Boasberg, P., ... Ribas, A. (2013). Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **369**(2), 134–144. DOI: 10.1056/NEJMoa1305133
31. Fedorov, D. E., Olekhnovich, E. I., Pavlenko, A. V., Klimina, K. M., Pokataev, I. A., Manolov, A. I., Konanov, D. N., Veselovskiy, V. A., Ilima, E. N. (2020). Intestinal microbiome as a predictor of the anti-PD-1 therapy success: metagenomic data analysis. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **66**(6), 502–507. DOI: 10.18097/PBMC20206606502
32. Klaassen, C. D., & Cui, J. Y. (2015). Review: Mechanisms of How the Intestinal Microbiota Alters the Effects of Drugs and Bile Acids. *Drug Metabolism and Disposition*, **43**(10), 1505–1521. DOI: 10.1124/dmd.115.065698
33. Maurice, C. F., Haiser, H. J., & Turnbaugh, P. J. (2013). Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell*, **152**(1–2), 39–50. DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.052
34. Tsioussis, J., Antoniou, M. N., Koliarakis, I., Mesnage, R., Vardavas, C. I., Izotov, B. N., Psaroulaki, A., & Tsatsakis, A. (2019). Effects of single and combined toxic exposures on the gut microbiome: Current knowledge and future directions. *Toxicology Letters*, **312**, 72–97. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.04.014
35. David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, **505**(7484), 559–563. DOI: 10.1038/nature12820
36. Frommknecht H. (1988). Der Arzt--Partner der Privaten Krankenversicherung [The physician--the partner of private health insurance]. *Versicherungsmedizin*, **40**(2), 33–34.
37. Usenbaev A. (1971). Blood indices and their changes following blood giving by donors in different geographic localities. *Sovetskoe zdravookhranenie Kirgizii*, **1**, 3–7.
38. Palacios-González, B., Ramírez-Salazar, E. G., Rivera-Paredes, B., Quiterio, M., Flores, Y. N., Macias-Kauffer, L., Moran-Ramos, S., Denova-Gutiérrez, E., Ibarra-González, I., Vela-Amieva, M., Canizales-Quintero, S., Salmerón, J., Velázquez-Cruz, R. (2020). A multi-omic analysis for low bone mineral density in postmenopausal women suggests a relationship between diet, metabolites, and microbiota. *Microorganisms*, **8**(11), 1630. DOI: 10.3390/microorganisms8111630
39. Haiser, H. J., Gootenberg, D. B., Chatman, K., Sirasani, G., Balskus, E. P., & Turnbaugh, P. J. (2013). Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Escherichia lenta*. *Science*, **341**(6143), 295–298. DOI: 10.1126/science.1235872
40. Guthrie, L., Wolfson, S., & Kelly, L. (2019). The human gut chemical landscape predicts microbe-mediated biotransformation of foods and drugs. *eLife*, **8**, e42866. DOI: 10.7554/eLife.42866
41. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium (2014). The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host and Microbe*, **16**(3), 276–289. DOI: 10.1016/j.chom.2014.08.014
42. Zhang, J., Wu, J., Li, H., Chen, Q., & Lin, J. M. (2015). An in vitro liver model on microfluidic device for analysis of capecitabine metabolite using mass spectrometer as detector. *Biosensors & Bioelectronics*, **68**, 322–328. DOI: 10.1016/j.bios.2015.01.013
43. Li, Z., Su, W., Zhu, Y., Tao, T., Li, D., Peng, X., & Qin, J. (2017). Drug absorption related nephrotoxicity assessment on an intestine-kidney chip. *Biomicrofluidics*, **11**(3), 034114. DOI: 10.1063/1.4984768
44. Sung J. H. (2020). A body-on-a-chip (BOC) system for studying gut-liver interaction. *Methods in Cell Biology*, **158**, 1–10. DOI: 10.1016/bs.mcb.2020.01.003
45. Picollet-D'hahan, N., Zuchowska, A., Lemeunier, I., & Le Gac, S. (2021). Multiorgan-on-a-Chip: A Systemic Approach To Model and Decipher Inter-Organ Communication. *Trends in Biotechnology*. Advance online publication. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.11.014
46. An, F., Qu, Y., Luo, Y., Fang, N., Liu, Y., Gao, Z., Zhao, W., & Lin, B. (2016). A Laminated Microfluidic Device for Comprehensive Preclinical Testing in the Drug ADME Process. *Scientific Reports*, **6**, 25022. DOI: 10.1038/srep25022
47. Esch, M. B., Mahler, G. J., Stokol, T., & Shuler, M. L. (2014). Body-on-a-chip simulation with gastrointestinal tract and liver tissues suggests that ingested nanoparticles have the potential to cause liver injury. *Lab on a Chip*, **14**(16), 3081–3092. DOI: 10.1039/c4lc00371c
48. Siung, J. H., Esch, M. B., Prot, J. M., Long, C. J., Smith, A., Hickman, J. J., & Shuler, M. L. (2013). Microfabricated mammalian organ systems and their integration into models of whole animals and humans. *Lab on a Chip*, **13**(7), 1201–1212. DOI: 10.1039/c3lc41017j
49. Ekkers, D. M., Branco Dos Santos, F., Mallon, C. A., Bruggeman, F., & van Doorn, G. S. (2020). The omnistat: A flexible continuous-culture system for prolonged experimental evolution. *Methods in Ecology and Evolution*, **11**(8), 932–942. DOI: 10.1111/2041-210X.13403
50. Liu, Y., El Masoudi, A., Pronk, J. T., & van Gulik, W. M. (2019). Quantitative Physiology of Non-Energy-Limited Retentostat Cultures of *Saccharomyces cerevisiae* at Near-Zero Specific Growth Rates. *Applied and Environmental Microbiology*, **85**(20), e01161-19. DOI: 10.1128/AEM.01161-19
51. Holt, L. J., Hallatschek, O., & Delarue, M. (2018). Mechano-chemostats to study the effects of compressive stress on yeast. *Methods in Cell Biology*, **147**, 215–231. DOI: 10.1016/bs.mcb.2018.06.010
52. Ekkers, D. M., Branco Dos Santos, F., Mallon, C. A., Bruggeman, F., & van Doorn, G. S. (2020). The omnistat: A flexible continuous-culture system for prolonged experimental evolution. *Methods in Ecology and Evolution*, **11**(8), 932–942. DOI: 10.1111/2041-210X.13403
53. Spence, J. R., Mayhew, C. N., Rankin, S. A., Kuhar, M. F., Vallance, J. E., Tolle, K., Hoskins, E. E., Kalinichenko, V. V., Wells, S. I., Zorn, A. M., Shroyer, N. F., & Wells, J. M. (2011). Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. *Nature*, **470**(7332), 105–109. DOI: 10.1038/nature09691
54. Hill, D. R., Huang, S., Nagy, M. S., Yadagiri, V. K., Fields, C., Mukherjee, D., Bons, B., Dedhia, P. H., Chin, A. M., Tsai et al. (2017). Bacterial colonization stimulates a complex physiological response in the immature human intestinal epithelium. *eLife*, **6**, e29132. DOI: 10.7554/eLife.29132
55. Kolawole, A. O., & Wobus, C. E. (2020). Gastrointestinal organoid technology advances studies of enteric virus biology. *PLoS pathogens*, **16**(1), e1008212. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008212
56. Barrila, J., Crabbé, A., Yang, J., Franco, K., Nydam, S. D., Forsyth, R. J., Davis, R. R., Gangaraju, S., Ott, C. M., Coyne, C. B., Bissell, M. J., & Nickerson, C. A. (2018). Modeling host-pathogen interactions in the context of the microenvironment: three-dimensional cell culture comes of age. *Infection and Immunity*, **86**(11), e00282-18. DOI: 10.1128/IAI.00282-18
57. Pusch, J., Votteler, M., Göhler, S., Engl, J., Hampel, M., Walles, H., & Schenke-Layland, K. (2011). The physiological performance of a three-dimensional model that mimics the microenvironment of the small intestine. *Biomaterials*, **32**(30), 7469–7478. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.06.035
58. Ingber D. E. (2016). Reverse Engineering Human Pathophysiology with Organs-on-Chips. *Cell*, **164**(6), 1105–1109. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.049
59. Imura, Y., Asano, Y., Sato, K., & Yoshimura, E. (2009). A microfluidic system to evaluate intestinal absorption. *Analytical Sciences: The International Journal of the Japan Society for Analytical Chemistry*, **25**(12), 1403–1407. DOI: 10.2116/analsci.25.1403
60. Shah, P., Fritz, J. V., Glaab, E., Desai, M. S., Greenhalgh, K., Frachet, A., Niogowska, M., Estes, M., Jäger, C., Seguin-Devaux, C., Zenhausern, F., & Wilmes, P. (2016). A microfluidics-based in vitro model of the gastrointestinal human-microbe interface. *Nature communications*, **7**, 11535. DOI: 10.1038/ncomms11535
61. Eain, M. M. G., Baginska, J., Greenhalgh, K., Fritz, J. V., Zenhausern, F., & Wilmes, P. (2017). Engineering solutions for representative models of the gastrointestinal human-microbe interface. *Engineering*, **3**(1), 60–65. DOI: 10.1016/J.ENG.2017.01.011
62. Jalili-Firoozinezhad, S., Gazzaniga, F. S., Calamari, E. L., Camacho, D. M., Fadel, C. W., Bein, A., Swenor, B., Nestor, B. et al. (2019). A complex human gut microbiome cultured in an anaerobic intestine-on-a-chip. *Nature Biomedical Engineering*, **3**(7), 520–531. DOI: 10.1038/s41551-019-0397-0

Поступила:	07.03.2021
После доработки:	21.03.2021
Принята к публикации:	30.03.2021

GUT MICROBIOME AND DRUG METABOLISM***E.N. Ilina**, *E.M. Mayorova*, *A.I. Manolov*, *A.A. Korenkova*, *V.V. Bahmetjev*, *K.S. Gorbunov***Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of FMBA,
1a Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435 Russia; *e-mail: ilinaen@gmail.com

The human physiology textbooks traditionally consider the intestine as a metabolically active organ, with its activity primarily associated with the production of numerous digestive enzymes. The development of molecular analysis technologies has significantly detailed this picture, primarily by decoding the metabolic potential of the intestinal microbiota. Data from numerous metagenomic studies indicate that the number of eukaryotic and bacterial cells in the human body is comparable - about 3.0×10^{13} , while the number of genes in the intestinal metagenome is one hundred times greater than in the human genome. Obviously, the gut microbiota exhibits both direct and indirect effects on the metabolism of drugs and xenobiotics, that can affect their effectiveness and toxicity. Orally administrated xenobiotics have been found to be metabolized by intestinal microbial enzymes before being absorbed from the gastrointestinal tract into the blood flow. The metabolic reactions performed by the gut microbiota greatly differ from the metabolic reactions of the liver, providing modification of drugs by acetylation, deacetylation, decarboxylation, dehydroxylation, demethylation, dehalogenation, etc. Despite the metabolism of xenobiotics by microbial enzymes of the intestine is rather known, information about the specific microflora mediating each metabolic reaction is still limited, mainly by the lack of an adequate model of the intestinal microbial community to allow the accumulation of experimental data for the creation of computational models. Currently, studies of drug metabolism use microfluidic chips, reproducing functions of various organs and tissues, such as the liver, kidney, lungs and intestine, as *in vitro* models in the form of 2D and 3D cell cultures. Supplementation of such systems with the microbial community will allow to get as close as possible to *in vitro* modeling of complicated biological processes in the interests of pharmacological research and the accumulation of data for constructing computational models.

Key words: microbiota; metagenome; biotransformation; xenobiotics; microfluidics; computer modeling**FUNDING**

This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education (No. RFMEFI60419X0215).

Received: 07.03.2021, revised: 21.03.2021, accepted: 30.03.2021