

БАКТЕРИАЛЬНО-ГРИБКОВОЕ СООТНОШЕНИЕ В КРОВИ КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МАРКЕР САРКОИДОЗА

Генералова А. П.^{1,2}

Научный руководитель – доктор биол. наук, профессор Панайотов С.¹

Научный консультант – канд. биол. наук, главный ассистент Ходжев Й.²

¹Национален Център по Заразни и Паразитни Болести

²Нов Български Университет

anastasiigeneralova@gmail.com

Исследование было профинансировано Болгарским национальным научным фондом в рамках Национальной научной программы ВИХРЕН, контракт № КП-06-ДВ/10-21.12.2019.

Введение

Изучение микробиома традиционно фокусировалось на бактериях, оставляя функциональную роль микобиоты малоизученной [1]. Несмотря на незначительную долю биомассы (0,1%), грибы оказывают выраженное иммунорегуляторное действие за счет компонентов клеточной стенки [1, 2]. Кроме того, влияние микробиоты не ограничивается локальными нишами: так, концепция стерильности крови была пересмотрена благодаря выявлению циркулирующей микробной ДНК, возникающей вследствие транслокации через тканевые барьеры [3, 4]. Однако изучение микробиома крови по-прежнему сопряжено с методологическими ограничениями из-за низкой концентрации биоматериала и высокого риска контаминации [5]. Интегративные показатели межцарственного баланса, в частности соотношение «бактериом/микобиом» (БМ-соотношение), до настоящего времени применительно к крови практически не изучались, хотя подобные индексы дисбиоза активно разрабатываются в гастроэнтерологии и пульмонологии [6]. Саркоидоз представляет собой актуальную клиническую модель для изучения межцарственных взаимодействий и вклада микробиома в патогенез заболевания [7, 8].

Основная часть

Для комплексного анализа циркулирующего бактериома и микобиома было проведено сравнительное исследование трёх групп участников: здоровые добровольцы ($n = 28$), пациенты с саркоидозом ($n = 13$) и пациенты с другими заболеваниями лёгких (ДЗЛ; $n = 7$), включавшими бронхоэктазы, интерстициальные фиброзирующие заболевания лёгких и плоскоклеточный рак лёгкого. В периферической крови всех участников проводилось ампликонное секвенирование гена 16S рРНК для характеристики бактериального сообщества и области ITS – для грибкового. Контроль контаминации осуществлялся с помощью отрицательных реагентных контролей и биоинформатической фильтрации посредством пакета decontam.

У здоровых людей бактериальное богатство превышало грибковое на два порядка величин (в логарифмической шкале), а медианное линейное соотношение наблюдаемого альфа-разнообразия (бактериальные таксоны / грибковые таксоны) составило 5,9. При этом корреляция между бактериальным и грибковым разнообразием отсутствовала ($\rho = -0,14$; $p = 0,57$), что указывает на вероятно независимую динамику двух царств в крови и, вероятно, на различные пути транслокации микробной ДНК. Бактериальное сообщество здоровых характеризовалось структурной однородностью и доминированием *Proteobacteria* и *Actinobacteriota*; микобиом, напротив, был разреженным и высоковариабельным.

У пациентов бактериальное альфа-разнообразие оставалось стабильным вне

зависимости от нозологии, при этом структура бактериального сообщества не позволяла дифференцировать заболевания ($p = 0.914$). Напротив, грибковые сообщества демонстрировали значительно большую вариабельность и статистически значимые различия в составе между группами ($p = 0.048$). Ключевым результатом стало обнаружение более высокого линейного БМ-соотношения у пациентов с ДЗЛ по сравнению с больными саркоидозом (медиана 4,73 против 2,26; $p = 0,045$), что свидетельствует о сравнительно большей представленности грибкового компонента при саркоидозе. При анализе таксономических сигнатур *Cladosporium* был обогащён при саркоидозе (92,3% образцов). Группа сравнения (ДЗЛ) характеризовалась присутствием *Aspergillus* и *Penicillium*. В бактериальном составе у пациентов, в отличие от здоровых, снижалось доминирование *Proteobacteria* за счет роста доли *Firmicutes* и *Actinobacteriota*, а потенциальным маркером патологии выступал комплекс *Burkholderia-Caballeronia-Paraburkholderia*.

Выводы

Полученные данные позволяют предположить, что циркулирующие бактериальные и грибковые сообщества могут представлять собой относительно автономные системы, регулируемые различными механизмами транслокации. Наблюдаемая в исследовании асимметрия, при которой бактериальное ядро сохраняет стабильность, а микобиом демонстрирует вариабельность, указывает на потенциальную роль грибкового компонента как более чувствительного индикатора системных процессов. Сдвиг межцарственного баланса и выявление *Cladosporium* при саркоидозе требуют дальнейшего изучения в качестве возможных дифференциальных признаков. Таким образом, БМ-соотношение представляется перспективным вектором для будущих исследований, однако клиническая интерпретация этих результатов нуждается в валидации на расширенных выборках с обязательным учетом влияния терапии [1, 9].

Литература

1. El Jaddaoui I. et al. The Gut Mycobiome for Precision Medicine // Journal of Fungi. 2025. Vol. 11, no. 4. <https://doi.org/10.3390/jof11040279>
2. Skalski J. H. et al. Expansion of commensal fungus *Wallemia mellicola* in the gastrointestinal mycobiota enhances the severity of allergic airway disease in mice // PLOS Pathogens. 2018. Vol. 14, no. 9. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007260>
3. Park G. et al. Common microbial signatures in blood and their amplification in clinical disorders // Gut Microbes Reports. 2025. Vol. 2, no. 1. <https://doi.org/10.1080/29933935.2025.2473450>
4. Panaiotov S. et al. Cultural isolation and characteristics of the blood microbiome of healthy individuals. Advances in Microbiology. 2018. Vol. 8, no. 5. P. 406–421.
5. Nemes-Nikodém É. et al. Mycobiome of Stool, Blood, Thrombus and Vessel Wall in Abdominal Aortic Aneurysm Patients // Mycopathologia. 2025. Vol. 2, no. 6. <https://doi.org/10.1007/s11046-025-01002-z>
6. Lemoine S. et al. Fungi participate in the dysbiosis of gut microbiota in patients with primary sclerosing cholangitis // Gut. 2020. Vol. 69. P. 92–102.
7. Hodzhev Y. et al. Visualization of the individual blood microbiome to study the etiology of sarcoidosis // Computational and Structural Biotechnology Journal. 2023. Vol. 22. P. 50–57
8. Generalova A. et al. Targeting the mycobiome in sarcoidosis // Frontiers in medicine. 2025. Vol. 12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1747685>
9. Li X. et al. Response to Fungal Dysbiosis by Gut Resident CX3CR1+ Mononuclear Phagocytes Aggravates Allergic Airway Disease // Cell Host & Microbe. 2018. Vol. 24, no. 6. P. 847–856.