

Геном людини та кишковий мікробіом: молекулярні механізми взаємодії в контексті концепції холобіонту

О. О. Кремзер^{1B A-F}, О. В. Крайдашенко^{1B A,E,F}, О. О. Крайдашенко^{1B C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
мікробіом,
геноміка,
холобіонт, імунітет,
метаболізм,
поліморфізм генів,
GWAS.

Патологія. 2026.
T. 23, № 1(66).
C. 56-61

Протягом останнього десятиліття наукове розуміння людського організму трансформувалося від антропоцентричної моделі до концепції холобіонту – інтегрованої екологічної одиниці, що складається з хазяїна та його мікробіому. Взаємодія між геномом людини та мікробіотою є ключовим фактором, що визначає фізіологію, метаболізм і схильність до захворювань, проте механізми цього генетичного контролю потребують систематизації.

Мета роботи – проаналізувати сучасні дані про вплив генома хазяїна на формування та контроль складу і функції кишкової мікробіоти, визначити ключові генетичні локуси та молекулярні механізми взаємодії в системі «геном – мікробіом».

Матеріали і методи. Здійснили огляд наукової літератури, що індексується в наукометричних базах даних PubMed, Scopus і Web of Science. Проаналізовано результати повногеномних асоціативних (GWAS), близнюкових і молекулярно-генетичних досліджень, що опубліковані переважно протягом останніх 5 років.

Результати. Встановлено, що генетика хазяїна є значущим фактором формування мікробного профілю, коефіцієнт успадкованості для окремих таксонів становить від 5 % до 45 %. Визначено два основних механізми генетичного контролю: імунне скульптування (гени *NOD2*, *IL23R*) та метаболічне садівництво (гени *LCT*, *FUT2*, *APOA5*). Синергія дефектів у цих системах суттєво підвищує ризик розвитку хронічних запальних і метаболічних захворювань. Описано концепцію хологенома, у межах якої сукупний геном хазяїна та мікробіому визначають як одиницю еволюції.

Висновки. Геном хазяїна активно формує мікробну екосистему через імунологічні та метаболічні механізми. Розуміння цих взаємозв'язків відкриває шляхи до персоналізованої медицини, що ґрунтується на хологеномному підході, зокрема для розроблення індивідуалізованих стратегій корекції мікробіому.

Keywords:
microbiome,
genomics,
holobiont, immunity,
metabolism, gene
polymorphism,
GWAS.

Pathologia.
2026;23(1):56-61

The human genome and the gut microbiome: molecular mechanisms of interaction in the context of the holobiont concept

O. O. Kremzer, O. V. Kraidashenko, O. O. Kraidashenko

Over the last decade, scientific understanding of the human body has shifted from an anthropocentric model to the concept of the holobiont – an integrated ecological unit consisting of the host and its microbiome. The interaction between the human genome and microbiota is a key determinant of physiology, metabolism, and disease susceptibility, yet the mechanisms of this genetic control remain insufficiently systematized.

Aim. To analyze current data on the influence of the host genome on the formation and control of gut microbiota composition and function, and to identify key genetic loci and molecular mechanisms of interaction within the “genome – microbiome” system.

Materials and methods. A review of scientific literature was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Results from genome-wide association studies (GWAS), twin studies, and molecular genetic research were analyzed.

Results. Host genetics represents a significant factor in shaping the microbial profile, with heritability estimates for specific taxa ranging 5–45 %. Two main mechanisms of genetic control are identified: immune sculpting (genes *NOD2*, *IL23R*) and metabolic gardening (genes *LCT*, *FUT2*, *APOA5*). Synergistic effects of defects in these systems significantly increase the risk of chronic inflammatory and metabolic diseases. The hologenome concept, which views the combined genome of the host and microbiome as a single unit of evolution, is described.

Conclusions. The host genome actively shapes the microbial ecosystem through immunological and metabolic mechanisms. Understanding these interactions paves the way for personalized medicine based on a hologenomic approach, particularly for developing individualized microbiome correction strategies.

Протягом останнього десятиліття наукове розуміння людського організму зазнало фундаментальної трансформації. Воно змінилося від суто антропоцентричної моделі до усвідомлення людини як складного надорганізму, або холобіонту.

Холобіонт визначають як інтегровану екологічну одиницю, що складається з хазяїна та трильйонів асоційованих із ним мікроорганізмів [1]. Ця концепція бере початок у ранніх теоріях симбіогенезу, що сформовані у XX столітті, проте лише нещодавно вона отримала численні підтвердження завдяки стрімкому розвитку геномних технологій [2].

Мікробіом, тобто сукупність геномів мікробних спільнот, тепер визначають не як «забутий орган», а як ключовий компонент фізіології, метаболізму й імунітету людини [3]. Кишкова мікробіота – найчисленніша та метаболічно найактивніша частина мікробіому людини, що нараховує понад 100 трильйонів мікробних клітин (приблизно дорівнює кількості клітин людського тіла) [4]. Колективний геном мікробіоти містить у 100–150 разів більше генів, ніж геном людини – майже 2–3 млн генів проти ~23 000 людських [5]. Такий генетичний і метаболічний потенціал розширює фізіологічні можливості холобіонту порівняно з самим хазяїном, зокрема йдеться про розщеплення складних полісахаридів, синтез незамінних вітамінів (наприклад, K і B12) та детоксикація ксенобіотиків [3].

Парадигмальний зсув у біології та медицині полягає у визнанні того, що фенотип індивіда є результатом не лише експресії генома хазяїна, але й складної взаємодії між геномом хазяїна та мікробіомом. На цьому ґрунтується концепція так званого хологенома – сукупного генома холобіонту, що визначають як одиницю еволюції [1]. У межах цього підходу припускають, що селекція діє на холобіонт загалом, а пристосованість хазяїна нерозривно пов'язана з функціонуванням його мікробних партнерів.

Отже, традиційні повногеномні асоціативні дослідження (GWAS), що сфокусовані лише на геномі людини, можуть втрачати критично важливу змінну – метагеном, що обмежує їхню прогностичну силу для складних, багатофакторних захворювань.

Мета роботи

Проаналізувати сучасні дані про вплив генома хазяїна на формування та контроль складу і функції кишкової мікробіоти, визначити ключові генетичні локуси та молекулярні механізми взаємодії в системі «геном – мікробіом».

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети здійснили системний огляд та аналіз наукової літератури. Пошук джерел виконали у міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Scopus і Web of Science.

До аналізу включали публікації, що висвітлюють результати:

- повногеномних асоціативних досліджень (GWAS), спрямованих на виявлення кореляцій між генотипом людини і складом мікробіому;

- досліджень близнюків (монозиготних і дизиготних) для оцінювання коефіцієнтів успадкованості мікробних таксонів;

- сучасних молекулярно-генетичних досліджень, що розкривають механізми взаємодії рецепторів розпізнавання патернів (PRR) і метаболічних шляхів із мікробіотою.

Основний фокус – на джерелах, що опубліковані протягом останніх 5 років, оскільки саме вони дають змогу показати актуальний стан проблеми та концепцію холобіонту.

Результати

Молекулярні механізми взаємодії хазяїн – мікробіом. Постійний діалог між хазяїном та його мікробіотою опосередковується складною мережею молекулярних механізмів. У центрі цієї мережі – вроджена імунна система [6]. Вона функціонує не просто як лінія оборони проти патогенів, а як складна регуляторна система, що підтримує гомеостаз і толерантність до коменсальних мікроорганізмів. Ключову роль у цьому процесі відіграють PRR. Вони експресуються на поверхні та всередині клітин хазяїна, зокрема кишкових епітеліальних клітин та імунних клітин власної пластинки слизової оболонки [7].

PRR розпізнають консервативні молекулярні структури, характерні для мікроорганізмів, – так звані мікроб-асоційовані молекулярні патерни (MAMPs). До них належать ліпополісахарид (LPS) грам-негативних бактерій, пептидоглікан (PGN) грам-позитивних бактерій, бактеріальна ДНК і РНК [7].

Основні родини PRR, залучені до взаємодії з мікробіотою, включають:

- Toll-подібні рецептори (TLR) – трансмембранні білки, що розпізнають MAMPs у позаклітинному просторі або ендосомах; TLR4 розпізнає LPS, TLR2 – ліпопептиди, TLR5 – бактеріальний білок флагеллін;

- NOD-подібні рецептори (NLR) – цитозольні сенсори, що детектують MAMPs, які проникли всередину клітини; найбільш вивченими є NOD1 і NOD2, що розпізнають фрагменти пептидоглікану [7].

Активация PRR активує внутрішньоклітинні сигнальні каскади. Це відбувається через такі адаптерні білки, як MyD88 та TRIF, що призводить до активації ключових транскрипційних факторів. До них належать ядерний фактор каппа-В (NF-κB) та мітоген-активовані протеїнкінази (MAPK). Ці шляхи регулюють експресію широкого спектра генів, що кодуєть про- та проти-запальні цитокіни, хемокини й антимікробні пептиди (AMP). Прикладом останніх є дефензини, що секретуються клітинами Панета в криптах кишечника [7].

Критично важливим аспектом цієї системи є її здатність розрізняти коменсалів та патогенів і підтримувати стан імунологічної толерантності. Це досягається за допомогою кількох механізмів. По-перше, шляхом просторової сегрегації: у здоровому кишечнику експресія багатьох PRR (наприклад, TLR4) на кишкових епітеліальних клітин обмежена базолатеральною мембраною. Це запобігає їхньому постійному контакту з MAMPs у просвіті кишки [7]. По-друге, товстий шар слизу, що вкриває епітелій, та щільні міжклітинні

контакти формують фізичний бар'єр, що обмежує проникнення бактерій [8]. По-третє, сигналізація через PRR не є звичайним перемикачем «увімкнено / вимкнено», це складніший механізм, бо різні PRR можуть активувати протилежні за наслідками програми. Наприклад, активація NOD1 або інфламасоми NLRP3 може спричинити запалення, а активація NOD2 може покращувати чутливість до інсуліну та підтримувати гомеостаз [9]. Цей складний механізм калібрування дає змогу імунітету налаштовувати відповідь залежно від типу, локалізації та концентрації мікробних сигналів. Порушення будь-якого з цих контрольних механізмів, наприклад при підвищеній проникності кишкового бар'єра («leaky gut»), може спричинити неконтрольовану активацію імунної системи та хронічне запалення. Саме це призводить до розвитку запальних захворювань кишечника.

Крім імунологічного діалогу, взаємодія хазяїн – мікробіом значно залежить від метаболічного перекресного зв'язку. Хазяїн надає мікробам стабільне середовище та поживні речовини. Мікроби, своєю чергою, ферментують неперетравлювані харчові волокна. У результаті утворюються коротколанцюгові жирні кислоти: оцтова, пропіонова та масляна [10]. Ці метаболіти – не лише основне джерело енергії для колоноцитів, але й сигнальні молекули, що регулюють імунні відповіді та метаболізм хазяїна [10].

Успадковуваність мікробіомних ознак. Питання про те, якою мірою склад мікробіому визначається генетикою хазяїна («природа») порівняно з факторами довкілля («виховання»), є центральним у геноміці мікробіому. Класичний інструмент для розв'язання цієї дилеми – дослідження близнюків. Під час численних досліджень порівнювали мікробіомні профілі монозиготних (ідентичних) та дизиготних (неідентичних) близнюків, встановили, що монозиготні близнюки мають подібніший склад кишкової мікробіоти, ніж дизиготні [11]. Це спостереження є фундаментальним доказом наявності генетичного компонента у формуванні мікробної спільноти.

Кількісно цей вплив оцінюють за допомогою обчислення коефіцієнтів успадкованості (h^2). Вони показують, яка частка варіації певної ознаки (в цьому випадку – відносної кількості певного мікробного таксону) в популяції може бути пояснена генетичними відмінностями між індивідами. Оцінки успадкованості для різних мікробних таксонів значно варіюють, зазвичай у діапазоні від 5 % до 45 % [11]. Отже, хоча генетичний вплив і є значущим, але не домінує. Фактори довкілля, як-от дієта, спосіб життя, вік і спільне проживання, відіграють значно більшу роль у формуванні індивідуальних відмінностей мікробіому [12].

Однак серед тисяч мікробних таксонів окремі характеризуються стабільно високою успадкованістю, за результатами різних популяційних досліджень. Показовий приклад – родина *Christensenellaceae*, представники якої не лише є одними з найбільш успадковуваних компонентів кишкової мікробіоти, але й асоціюються з худорлявою статуєю та сприятливим метаболічним профілем [13]. Послідовна висока успадковуваність таких таксонів дає підстави припу-

стити існування ключових успадковуваних таксонів. За аналогією з екологічною концепцією ключових видів, ці мікроби, чия присутність значно детермінована генотипом хазяїна, можуть відігравати роль фундаменту. Вони створюють специфічні метаболічні й імунологічні ніші. Ті, своєю чергою, структурують колонізацію іншими, менш успадковуваними та більш залежними від середовища мікроорганізмами. Наприклад, *Christensenellaceae* часто співіснують з метаногенними археями, як-от *Methanobrevibacter smithii*. Вони утворюють кластери, пов'язані з ефективною ферментацією та метаногенезом [14]. Отже, генетично детермінована присутність *Christensenellaceae* може бути першим кроком у збиранні мережі ко-залежних мікробів. Це дає змогу невеликій кількості успадковуваних таксонів чинити каскадний ефект на загальну структуру мікробіому.

Зауважимо, що успадковуваність мікробіому не є статичною характеристикою. Це динамічна властивість, що залежить від контексту взаємодії генів і середовища. Згідно з результатами досліджень, коефіцієнти успадкованості можуть змінюватися залежно від віку, дієти та навіть сезону [13]. Наприклад, генетичний контроль над мікробіомом може бути більш вираженим за умов обмеженого раціону. У цьому разі генетичні варіанти хазяїна, що сприяють утриманню мікробів, ефективних у видобутку енергії, надають більшу селективну перевагу [13]. Це підтверджує, що доцільними є тривалі дослідження з детальним фенотипуванням факторів довкілля для точного розмежування генетичних і середовищних впливів [15]. Незважаючи на динамічність, індивідуальні мікробні профілі можуть бути стабільними протягом років і навіть десятиліть, формуючи унікальний «мікробний відбиток пальця» [16].

Вплив генетики людини на мікробіом кишечника. Генетичний ландшафт хазяїна формує мікробну екосистему кишечника за допомогою двох основних механізмів, що взаємно доповнюють один одного. Перший можна визначити як імунне скульптування – гени імунної системи створюють специфічний селективний тиск. Вони сприяють росту одних мікробів і пригнічують інші завдяки імуногенним властивостям. Другий механізм – так зване метаболічне садівництво: гени, що контролюють метаболізм та структуру слизової оболонки, визначають доступність специфічних поживних субстратів («ґрунту»). У такий спосіб вони «виросшують» мікробні спільноти, здатні їх використовувати.

Гени імунної системи та мікробіом. Ген *NOD2* (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) – найяскравіший приклад імунного скульптування. Поліморфізми в цьому гені є найсильнішим відомим генетичним фактором ризику розвитку хвороби Крона – одного з основних типів запальних захворювань кишечника [17]. *NOD2* функціонує як внутрішньоклітинний PRR, що розпізнає мураміддипептид – компонент пептидоглікану бактеріальних клітинних стінок [18]. У здоровому кишечнику активація *NOD2* у кишкових епітеліальних та імунних клітинах, зокрема в клітинах Панета, активує захисну відповідь. Вона включає продукцію АМП (наприклад, α -дефензину)

та активацію аутофагії для ефективного кліренсу внутрішньоклітинних бактерій [18].

Три основні мутації, асоційовані з хворобою Крона (*R702W*, *G908R*, *1007fs*), призводять до втрати функції білка *NOD2*. Це порушує розпізнавання мурамідипептиду, що має кілька патологічних наслідків:

- зниження продукції АМР – клітини Панета з мутантним *NOD2* продукують менше дефензинів; це ослаблює хімічний бар'єр слизової оболонки та дає змогу бактеріям наблизитися до епітелію [17];

- порушення аутофагії – *NOD2* взаємодіє з ключовим білком аутофагії *ATG16L1*; мутації в *NOD2* порушують цей зв'язок, і це призводить до неефективного усунення бактерій, що проникли в цитоплазму кишкових епітеліальних клітин [18];

- дисрегуляція імунної відповіді – дефектна сигналізація *NOD2* призводить до компенсаторної гіперактивації інших запальних шляхів, що спричиняє хронічне запалення.

Ці дефекти імунного контролю безпосередньо змінюють мікробіом. У носіїв ризикових алелів *NOD2* визначають характерний дисбіоз. Він характеризується зменшенням кількості протизапальних бактерій, як-от *Faecalibacterium prausnitzii*. Водночас збільшується кількість прозапальних представників родини *Enterobacteriaceae* (наприклад, адгезивно-інвазивної *Escherichia coli*) та *Bacteroides vulgatus* [18]. Цей змінений мікробіальний склад посилює запалення, створюючи хибне коло.

Ген *IL23R* кодує субодиницю рецептора до інтерлейкіну-23 (IL-23). IL-23 – ключовий цитокін, що регулює диференціацію та функціонування Т-хелперів 17 (Th17) та вроджених лімфоїдних клітин 3 типу (ILC3) [19]. Вісь IL-23 / Th17 є центральною ланкою захисту слизових оболонок від позаклітинних бактерій і грибів. Th17-клітини продукують цитокіни IL-17 та IL-22. Вони стимулюють продукцію АМР і зміцнюють епітеліальний бар'єр [20].

Поліморфізми в гені *IL23R* – одні з найсильніших генетичних факторів, що асоційовані з запальними захворюваннями кишечника, і більшість варіантів підвищують ризик. Імовірно, вони посилюють сигналізацію IL-23 і спричиняють надмірну Th17-відповідь і хронічне запалення. Однак особливий інтерес становить варіант *R381Q*, що є протективним і знижує ризик розвитку запальних захворювань кишечника [21]. Згідно з результатами функціональних досліджень, цей варіант призводить до зниження продукції IL-17 і IL-22 у відповідь на стимуляцію IL-23 [21]. Це демонструє, як генетичні варіації в ключових імунних шляхах можуть тонко налаштовувати імунну відповідь на мікробіоту. Вони визначають схильність до гомеостазу або запалення.

Гени метаболізму та їх вплив на мікробіом. Локус гена лактази (*LCT*) на хромосомі 2 – класичний приклад метаболічного садівництва. У більшості ссавців, включаючи людину, активність ферменту лактази, що розщеплює молочний цукор лактозу, різко знижується після припинення грудного вигодовування. Цей стан визначають як лактазну неперсистенцію. Однак у деяких людських популяціях, особливо європейського походження, поширилися мутації, що забезпечують

збереження активності лактази в дорослому віці, і тоді виникає так звана лактазна персистенція [22]. Найпоширеніший варіант, асоційований з лактазною персистенцією у європейців, – однонуклеотидний поліморфізм *C/T-13910* (*rs4988235*), що розташований в інтроні сусіднього гена *MCM6*, який діє як енхансер для *LCT* [23].

Цей генетичний поліморфізм безпосередньо змінює метаболічне середовище в товстому кишечнику. В осіб з лактазною персистенцією (генотипи ТТ або СТ) лактоза майже повністю всмоктується в тонкому кишечнику, а в осіб з лактазною неперсистенцією (генотип СС) неперетравлена лактоза надходить у товстий кишечник. Там вона стає пребіотичним субстратом для мікробіоти [22], що створює селективну перевагу для бактерій, які можуть ферментувати лактозу. Насамперед йдеться про представників роду *Bifidobacterium* [23]. Отже, генотип *LCT/MCM6* діє як «садівник», який «виросує» біфідобактерії, надаючи їм джерело живлення.

Ген *FUT2* (фукозилтрансфераза 2) відомий також як секреторний ген, кодує фермент, що приєднує молекулу фукози до олігосахаридних ланцюгів на поверхні епітеліальних клітин і в секретах. До секретів належать слина, сльози та грудне молоко [24]. У результаті утворюються так звані Н-антигени, що є попередниками для А- та В-антигенів системи груп крові АВ0. Майже 20 % європейського населення є гомозиготами за нефункціональними алелями *FUT2* і називаються «несекреторами» [25]. У них немає фукозильованих гліканів на слизових оболонках.

Цей генетичний статус істотно впливає на мікробіом. Фукозильовані глікани є одночасно важливими сайтами прикріплення та джерелом вуглецю для багатьох комменсальних бактерій [24]. Несекреторний статус змінює «ландшафт» кишкового епітелію, роблячи його менш сприятливим для певних мікробів. Дослідження показали, що у секреторів визначають більшу кількість і різноманітність *Bifidobacterium* та окремих представників *Bacteroides*. Ці бактерії мають ферменти для утилізації фукози [26]. Особливо цей ефект виявляється у немовлят на грудному вигодовуванні. Діти, чії матері є секреторами, отримують з молоком фукозильовані олігосахариди, що сприяє ранній і стабільній колонізації біфідобактеріями [26]. Отже, *FUT2* є одним із генів-«садівників», що визначає доступність мікробного «добрива».

Інші гени метаболізму та ключові фактори. Ген *FADS1* кодує дельта-5-десатуразу. Це ключовий фермент у синтезі довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, як-от арахідонової [27]. Генетичні варіанти у *FADS1* впливають на ліпідний профіль хазяїна, що може модулювати склад мікробіоти через зміну доступності ліпідних субстратів або через вплив на запальні процеси. Згідно з останніми даними, вісь *FADS1* – арахідонова кислота пов'язана зі збагаченням грам-негативними бактеріями та підвищеним ризиком колоректального раку [28].

Ген *APOA5* кодує аполіпопротеїн А-V. Він є важливим регулятором метаболізму тригліцеридів [29]. Поліморфізми в *APOA5* асоційовані з метаболічним синдромом. Показано, що ризиковий алель *APOA5* (*rs651821*) пов'язаний зі зниженням кількості представ-

Таблиця 1. Ключові генетичні локуси та їх вплив на мікробіом

Ген	Функція	Механізм впливу	Асоційовані зміни мікробіому
<i>NOD2</i>	Бактеріальний сенсор	Імунне скульптування	↓ <i>Faecalibacterium</i> , ↑ <i>Enterobacteriaceae</i>
<i>IL23R</i>	Рецептор цитокінів	Модуляція запалення	Зміни запального фону
<i>LCT</i>	Розщеплення лактози	Доступність субстрату	↑ <i>Bifidobacterium</i> (в осіб із непереносністю)
<i>FUT2</i>	Синтез гліканів	Сайти адгезії та їжа	↓ <i>Bifidobacterium</i> (у несекреторів)
<i>APOA5</i>	Обмін ліпідів	Метаболічне середовище	↓ <i>Actinobacteria</i>
<i>FADS1</i>	Обмін жирних кислот	Профіль поліненасичених жирних кислот	↑ Грам-негативні бактерії
<i>AOC1</i>	Розщеплення гістаміну	Деградація метаболітів	Ризик гістамінової непереносності

ників успадкованого філуму *Actinobacteria* (включаючи *Bifidobacterium*). Це свідчить про існування каскаду: генетика ліпідного обміну хазяїна → зміни мікробіоти → метаболічне захворювання [30].

VDR (рецептор вітаміну D) – транскрипційний фактор, що регулює експресію генів, залучених до імунітету та підтримки бар'єрної функції. До них належать гени АМР. Варіанти в гені *VDR* можуть впливати на здатність хазяїна контролювати мікробні популяції [31]. Ген *ALDH1L1* залучений до метаболізму фолатів, асоційований із кількістю бактерій SHA-98. Це свідчить про потенційний зв'язок між одновуглецевим метаболізмом хазяїна, мікробним продукуванням формату та фізіологічними параметрами, наприклад, артеріальним тиском [31].

Ген *ABP1/AOC1* кодує діаміноксидазу. Це основний фермент, що розщеплює позаклітинний гістамін у кишечнику [32]. Багато кишкових бактерій можуть продукувати гістамін. Генетичні варіанти *AOC1*, що знижують активність діаміноксидази, можуть призводити до накопичення гістаміну та розвитку симптомів гістамінової непереносності. Особливо це актуально у людей з дисбіозом, що характеризується надлишком гістамін-продукувальних бактерій [32].

Узагальнення ключових генетичних детермінант наведено в таблиці 1, до якої включено 7 генів / локусів за такими критеріями, як наявність статистично значущих асоціацій із конкретними мікробними таксонами у великих популяційних дослідженнях, відомий молекулярний механізм впливу на мікробіом, клінічна значущість – зв'язок із поширеними захворюваннями шлунково-кишкового тракту або метаболічними порушеннями.

Висновки

1. Дослідження взаємодії між геномом людини та кишковою мікробіотою дали підстави визначити їхній симбіотичний зв'язок, сформований у процесі еволюції. Людина є не автономним організмом, а холобіонтом – інтегрованою екосистемою. Її фізіологія та схильність до захворювань визначені постійним діалогом у межах холобіона. Це фундаментально змінює підхід до діагностики та лікування: традиційні GWAS-дослідження, під час яких не досліджували метабіом, втрачають критично важливу змінну для прогнозування багатфакторних захворювань.

2. Генетика хазяїна є важливим фактором формування мікробного профілю. Механізми імунного скульптування (гени *NOD2*, *IL23R*) і метаболічного садівництва (гени *LCT*, *FUT2*) пояснюють індивідуальні відмінності у відповіді на терапію. Синергія дефектів обох систем (наприклад, мутація *NOD2* + *FUT2*-несе-

кретор) суттєво підвищує ризик хронічних запальних захворювань.

3. Холобіонний підхід дасть змогу створювати точніші моделі ризику захворювань та індивідуалізовані стратегії корекції мікробіому. Генотипування дасть змогу цілеспрямовано й індивідуалізовано призначати пребіотики: лактозу – особам із генотипом CC (rs4988235); фукозилізовані олігосахариди – для *FUT2*-секреторів.

Перспективи подальших досліджень передбачають валідацію виявлених генетичних маркерів у різних популяціях і розробку персоналізованих терапевтичних схем на основі генетичного профілю пацієнта та складу його мікробіому.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.01.2026

Після доопрацювання / Revised: 17.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 26.03.2026

Відомості про авторів:

Кремзер О. О., д-р мед. наук, професор каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1105-6539

Крайдашенко О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8727-8889

Крайдашенко О. О., PhD, асистент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8911-3292

Information about the authors:

Kremzer O. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kraidashenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kraidashenko O. O., MD, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Олександр Кремзер (Oleksandr Kremzer)
kremzer@gmail.com

References

- Qadri QR, Lai X, Zhao W, Zhang Z, Zhao Q, Ma P, et al. Exploring the Interplay between the Hologenome and Complex Traits in Bovine and Porcine Animals Using Genome-Wide Association Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):6234. doi: [10.3390/ijms25116234](https://doi.org/10.3390/ijms25116234)
- Lee J-Y, Bays DJ, Savage HP, Bäumlér AJ. The human gut microbiome in health and disease: time for a new chapter? *Infect Immun*. 2024;92(11):e0030224. doi: [10.1128/iai.00302-24](https://doi.org/10.1128/iai.00302-24)
- Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369-79. doi: [10.1056/NEJMr1600266](https://doi.org/10.1056/NEJMr1600266)
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533. doi: [10.1371/journal.pbio.1002533](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533)
- Almeida A, Nayfach S, Boland M, Strozzi F, Beracochea M, Shi ZJ, et al. A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2021;39(1):105-14. doi: [10.1038/s41587-020-0603-3](https://doi.org/10.1038/s41587-020-0603-3)
- Rolland A, Douard V, Lapaque N. Role of pattern recognition receptors and microbiota-derived ligands in obesity. *Front Microbiomes*. 2024;3:1324476. doi: [10.3389/fmmbi.2024.1324476](https://doi.org/10.3389/fmmbi.2024.1324476)
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-20. doi: [10.1016/j.cell.2010.01.022](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022)
- Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):639-49. doi: [10.1038/nri.2016.88](https://doi.org/10.1038/nri.2016.88)
- Li Z, Shang D. NOD1 and NOD2: Essential Monitoring Partners in the Innate Immune System. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(9):9463-79. doi: [10.3390/cimb46090561](https://doi.org/10.3390/cimb46090561)
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-45. doi: [10.1016/j.cell.2016.05.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041)
- Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, Radjabzadeh D, Wang J, Demirkan A, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet*. 2021;53(2):156-65. doi: [10.1038/s41588-020-00763-1](https://doi.org/10.1038/s41588-020-00763-1)
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018;555(7695):210-5. doi: [10.1038/nature25973](https://doi.org/10.1038/nature25973)
- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhan R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159(4):789-99. doi: [10.1016/j.cell.2014.09.053](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053)
- Waters JL, Ley RE. The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biol*. 2019;17(1):83. doi: [10.1186/s12915-019-0699-4](https://doi.org/10.1186/s12915-019-0699-4)
- Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352(6285):560-4. doi: [10.1126/science.aad3503](https://doi.org/10.1126/science.aad3503)
- Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S, Seedorf H, Goodman AL, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013;341(6141):1237439. doi: [10.1126/science.1237439](https://doi.org/10.1126/science.1237439)
- Masaki S, Masuta Y, Honjo H, Kudo M, Watanabe T. NOD2-mediated dual negative regulation of inflammatory responses triggered by TLRs in the gastrointestinal tract. *Front Immunol*. 2024;15:1433620. doi: [10.3389/fimmu.2024.1433620](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1433620)
- Lauro ML, Burch JM, Grimes CL. The effect of NOD2 on the microbiota in Crohn's disease. *Curr Opin Biotechnol*. 2016;40:97-102. doi: [10.1016/j.copbio.2016.02.028](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.028)
- Neurath MF. IL-23: a master switch in inflammatory bowel diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;45:1-8. doi: [10.1016/j.cytogfr.2018.12.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.12.002)
- Kumar P, Monin L, Castillo P, Elsegeiny W, Horne W, Eddens T, et al. Intestinal Interleukin-17 Receptor Signaling Mediates Reciprocal Control of the Gut Microbiota and Autoimmune Inflammation. *Immunity*. 2016;44(3):659-71. doi: [10.1016/j.immuni.2016.02.007](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.007)
- Krueger JG, Eyerich K, Kuchroo VK, Ritchlin CT, Abreu MT, Elloso MM, et al. IL-23 past, present, and future: a roadmap to advancing IL-23 science and therapy. *Front Immunol*. 2024;15:1331217. doi: [10.3389/fimmu.2024.1331217](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1331217)
- Ségurel L, Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2017;18:297-319. doi: [10.1146/annurev-genom-091416-035340](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091416-035340)
- Luo K, Chen GC, Zhang Y, Moon JY, Xing J, Peters BA, et al. Variant of the lactase LCT gene explains association between milk intake and incident type 2 diabetes. *Nat Metab*. 2024;6(1):169-86. doi: [10.1038/s42255-023-00961-1](https://doi.org/10.1038/s42255-023-00961-1)
- Pickard JM, Maurice CF, Kinnebrew MA, Abt MC, Schenten D, Golovkina TV, et al. Rapid fucosylation of intestinal epithelium sustains host-commensal symbiosis in sickness. *Nature*. 2014;514(7524):638-41. doi: [10.1038/nature13823](https://doi.org/10.1038/nature13823)
- Ferrer-Admetlla A, Bosch E, Sikora M, Marqués-Bonet T, Ramírez-Soriano A, Muntasell A, et al. Balancing selection is the main force shaping the evolution of innate immunity genes. *J Immunol*. 2008;181(2):1315-22. doi: [10.4049/jimmunol.181.2.1315](https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.1315)
- Thorman AW, Adkins G, Conrey SC, Burrell AR, Yu Y, White B, et al. Gut Microbiome Composition and Metabolic Capacity Differ by *FUT2* Secretor Status in Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients*. 2023;15(2):471. doi: [10.3390/nu15020471](https://doi.org/10.3390/nu15020471)
- Glaser C, Heinrich J, Koletzko B. Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. *Metabolism*. 2010;59(7):993-9. doi: [10.1016/j.metabol.2009.10.022](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.022)
- Xu C, Gu L, Hu L, Jiang C, Li Q, Sun L, et al. FADS1-arachidonic acid axis enhances arachidonic acid metabolism by altering intestinal microecology in colorectal cancer. *Nat Commun*. 2023;14(1):2042. doi: [10.1038/s41467-023-37590-x](https://doi.org/10.1038/s41467-023-37590-x)
- Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*. 2001;294(5540):169-73. doi: [10.1126/science.1064852](https://doi.org/10.1126/science.1064852)
- Vojinovic D, Radjabzadeh D, Kurilshikov A, Amin N, Wijmenga C, Franke L, et al. Relationship between gut microbiota and circulating metabolites in population-based cohorts. *Nat Commun*. 2019;10(1):5813. doi: [10.1038/s41467-019-13721-1](https://doi.org/10.1038/s41467-019-13721-1)
- Boulund U, Bastos DM, Ferwerda B, van den Born BJ, Pinto-Sietsma SJ, Galenkamp H, et al. Gut microbiome associations with host genotype vary across ethnicities and potentially influence cardiometabolic traits. *Cell Host Microbe*. 2022;30(10):1464-80.e6. doi: [10.1016/j.chom.2022.08.013](https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.08.013)
- Duelo A, Sánchez-Pérez S, Pellicer-Roca S, Sánchez-Buxens S, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, et al. Improvement of Histamine Intolerance Symptoms in Pregnant Women with Diamine Oxidase Deficiency: An Exploratory Study. *J Clin Med*. 2025;14(13):4573. doi: [10.3390/jcm14134573](https://doi.org/10.3390/jcm14134573)