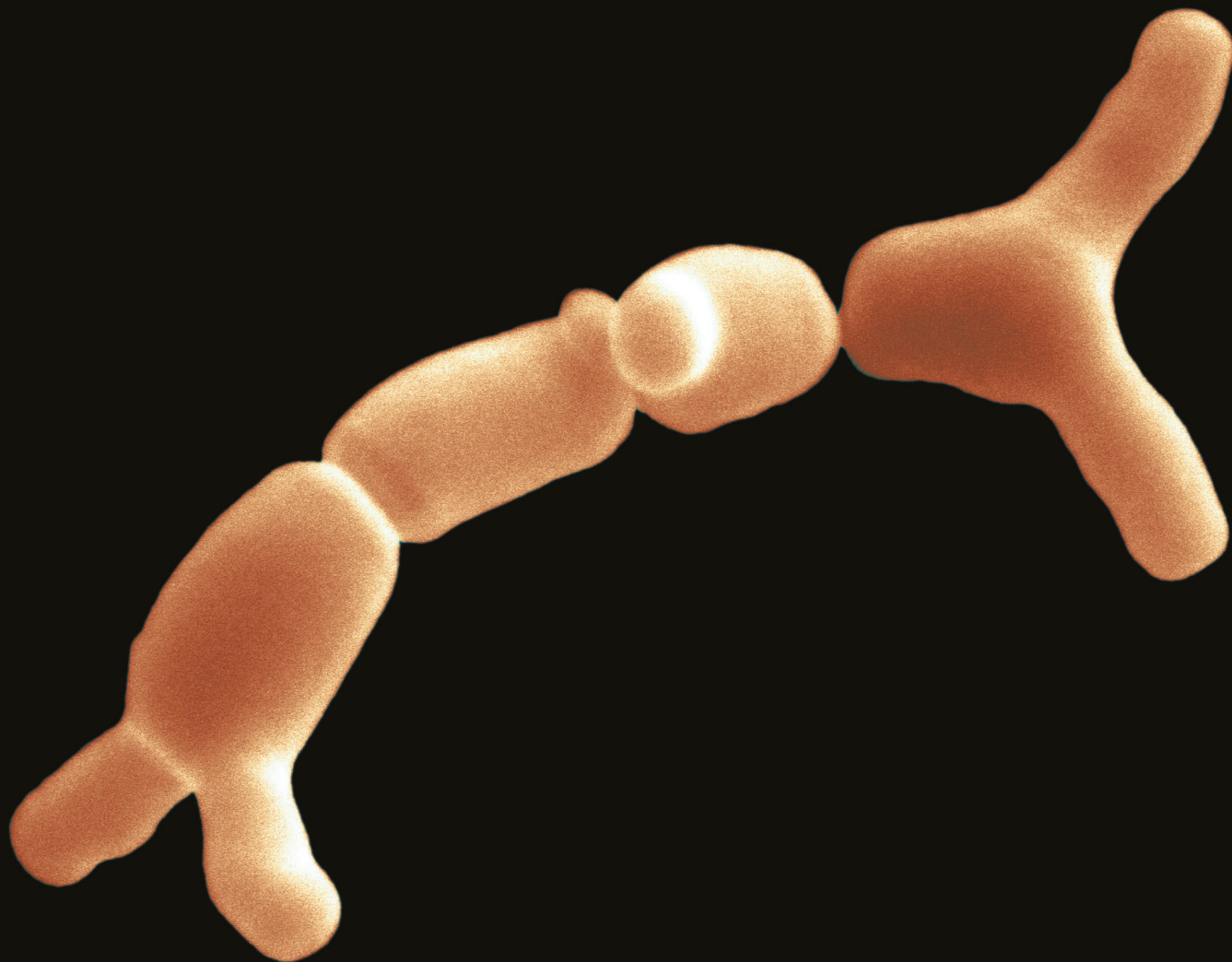


MICROBIOTA

8

ВЕСТНИК КОМПАНИИ «БИОКОДЕКС» | ОКТЯБРЬ 2019 Г.



СОДЕРЖАНИЕ



ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

МИКРОБИОТА И РАССТРОЙСТВА
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

4

РЕЦЕНЗИИ

РАЗДЕЛ «ВЗРОСЛЫЕ»
РАЗДЕЛ «ДЕТИ»

8



ИТОГИ КОНГРЕССОВ

ESNM, 2019 г.
ESPGHAN, 2019 г.

12

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

16



НОВОСТИ

КОНКУРС ПРОЕКТОВ
КОНФЕРЕНЦИИ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
ИНТЕРНЕТ-СООБЩЕСТВО

18

ОТ РЕДАКЦИИ



Д-р Максим Прост (Maxime Prost)

Руководитель отдела по медицинским вопросам, Франция



Камилла Обри (Camille Aubry), доктор наук

Руководитель международного отдела по медицинским вопросам

“ ЛЮБОЕ ИЗМЕНЕНИЕ И СОКРАЩЕНИЕ МИКРОБНОГО МНОГООБРАЗИЯ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ”

У

важаемые читатели! Всемирная организация здравоохранения определяет избыточный вес и ожирение как аномальное или избыточное формирование жировых отложений, создающее риск для здоровья. Ожирение, определенное на основании индекса массы тела (ИМТ), влияет без исключения на детей и взрослых, на мужчин и женщин, в богатых и бедных странах. С 1975 по 2016 гг. распространенность данного заболевания выросла почти в три раза и оно стало серьезной проблемой для здравоохранения XXI века. Несколько лет ВОЗ проводила кампании и акции для повышения осведомленности населения и правительств различных стран об этом заболевании и его профилактике. Однако успехи, достигнутые к настоящему моменту, незначительны, и ни одна страна не сумела сдержать распространенность данного явления.

Ожирение вызвано дисбалансом между количеством потребляемых и затрачиваемых калорий; кроме того, его вызывает или усиливает питание, основанное на высококалорийных, переработанных продуктах с высоким содержанием жира, а также сидячий образ жизни, который характеризуется низким уровнем физической активности. Помимо того, что Европейский суд в 2014 г. признал ожирение фактором, препятствующим выполнению профессиональных обязанностей, оно также имеет множество последствий для здоровья.

Несколько лет назад возникла концепция «метаболического синдрома». Под этим термином понимают неинфекционные заболевания, такие как ожирение, нарушение углеводного гомеостаза (снижение толерантности к глюкозе при пероральном введении, резистентность к инсулину, нарушения уровня глюкозы в крови натощак и диабет 2-го типа), нарушение липидного обмена (дислипидемия) и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензия). Этот метаболический синдром удваивает риск ранней смертности и утраивает риск развития сердечно-сосудистого заболевания.

В своем обзоре профессор Йоланда Санз (Yolanda Sanz, Институт агрохимии и пищевых технологий, Валенсия, Испания) объясняет связь между метаболическими заболеваниями и кишечными микроорганизмами, которые играют ключевую роль в обмене питательных веществ, регуляции абсорбции сахаров и липидов, синтезе гормонов в кишечнике, регуляции кишечного барьера и иммунных реакций. В ее обзоре подчеркивается, что любое изменение и снижение микробного разнообразия может способствовать ожирению и метаболическому воспалению, что приводит к тяжелым сопутствующим заболеваниям, и что поэтому рацион питания, богатый волокнами, а также трансплантация фекальной микробиоты и некоторые пробиотики являются способами профилактики метаболических заболеваний путем модулирования микробиоты кишечника.

Микробиота также играет роль в патогенезе болезни Паркинсона. Профессор Гарри Сокол (Harry Sokol, больница Сен-Антуан, Париж, Франция) представляет результаты исследования, опубликованные в 2019 г. в журнале *Science*, которые подтверждают, что для некоторых пациентов вариантом лечения может быть модулирование леводопы путем воздействия на микробиоту.

Помимо многообещающих «фармакомикробиомных» перспектив, профессор Эммануэль Мас (Emmanuel Mas, детская больница Тулузы, Франция) в своем комментарии к недавней работе, опубликованной в журнале *The Lancet*, упоминает прогностическую роль микробиоты, которую теперь следует принимать во внимание при выборе терапии для детей, у которых диагностирован язвенный колит.

Приятного чтения!



ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

❖ МИКРОБИОТА И РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Ожирение является одной из самых значительных проблем здравоохранения в XXI веке вследствие высокой распространенности и той роли, которую оно играет в развитии множества неинфекционных заболеваний (метаболический синдром (MetS) и сахарный диабет 2-го типа (T2DM)). Доказательства роли изменений микробиоты кишечника, частично вследствие нездорового питания, в механизмах, связывающих ожирение с воспалением и метаболической дисфункцией, открывают новые возможности для более глубокого изучения этиологии заболеваний и разработки стратегий лечения. Изученные пути лечения заболеваний включают трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ), составляющие рациона, предназначенные для питания полезных микроорганизмов в нашем теле (такие как пребиотические волокна), и резидентные бактерии (известные как пробиотики) для восполнения недостающих микроорганизмов в нашем кишечнике. Полученные данные являются перспективными, но еще предстоит идентифицировать сочетания кишечных бактерий эффекторов, которые помогут перепрограммировать и предотвратить ожирение, а также персонализировать режимы питания с целью оптимизации метаболических функций кишечных бактерий.



Проф. Йоланда Санз (Yolanda Sanz)
Исследовательский отдел экологии, питания и здоровья; Институт агрохимии и пищевых технологий; Национальный совет по исследованиям (IATA-CSIC), Валенсия, Испания

ОЖИРЕНИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ДИАБЕТ

Мы наблюдаем по всему миру эпидемию ожирения, которую ни одна страна пока не способна победить. Общая распространенность ожирения в США и многих странах ЕС утроилась с 1980-х годов, став одной из крупнейших проблем здравоохранения XXI века (<http://www.who.int>). Действительно, ожирение демонстрирует высокие уровни коморбидности и является основным фактором риска развития различных неинфекционных заболеваний. Вызванную ожирением резистентность к инсулину считают ключевым фактором в развитии MetS, который часто прогрессирует до потери β -клеток поджелудочной железы, что в итоге является причиной начала T2DM [1].

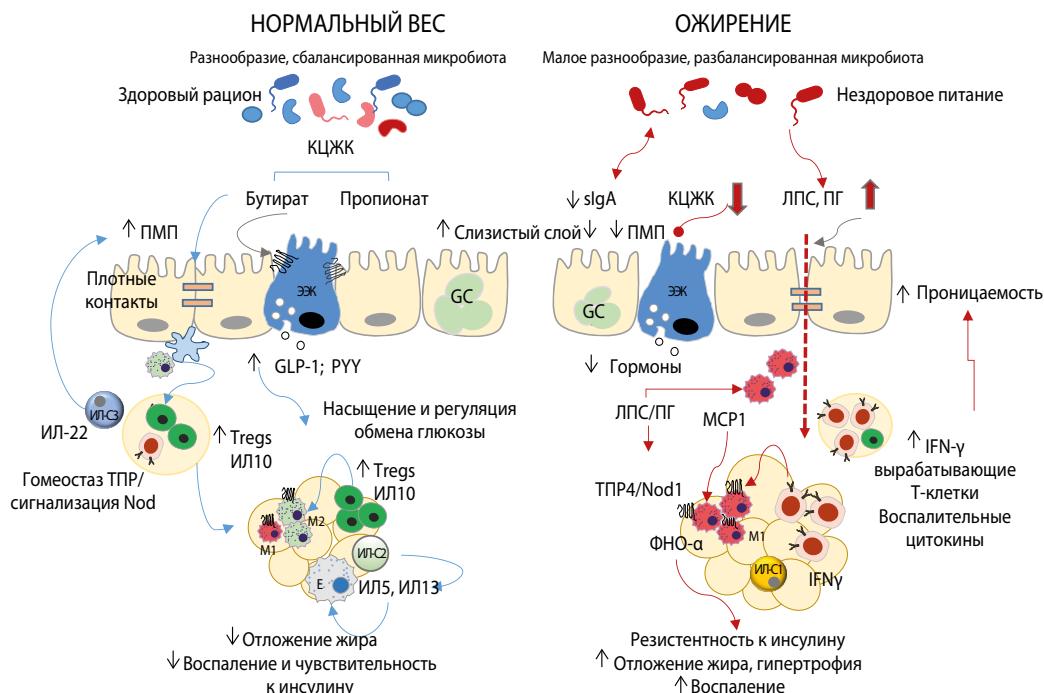
МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ: ПУТЬ ОТ ОЖИРЕНИЯ К ХРОНИЧЕСКИМ СОПУТСТВУЮЩИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

В настоящее время хорошо известно, что хронический воспалительный процесс, связанный с ожирением и вызывающий метаболические осложнения, влияет на жировую ткань и прочие части тела, включая мозг, мускулатуру, печень, поджелудочную железу и кишечник, демонстрируя при этом различные особенности [1, 2]. В частности, недавно оказалось, что в развитии связанного с ожирением метаболического воспаления дополнительно участвуют иммунная система кишечника и бактерии, рост которых ускоряется под влиянием нездорового питания, и они также могут представлять собой терапевтические мишени [2, 3].

► РИСУНОК 1

Схематичное представление роли микробиоты кишечника и режима питания в воспалительном процессе, вызванном ожирением

КЦЖК: короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПС: липополисахариды
ПГ: пептидогликаны
slgA: секреторный иммуноглобулин А
ПМП: антимикробные пептиды, вырабатываемые клетками Панета
ЭЭК: энтероэндокринные клетки, вырабатывающие слизь
GC: бокаловидные клетки, вырабатывающие слизь
GLP-1: глюкагоновый пептид 1
PYY: пептидный тирозин-тирозин
ИЛ: интерлейкин
Tregs: регуляторные Т-лимфоциты
M1: классически активированные макрофаги
M2: макрофаги с противовоспалительной или альтернативной активацией
ИЛК: врожденная лимфоидная клетка
ТПР: толл-подобный рецептор
NOD: белковый рецептор нуклеотид-связывающего домена олигомеризации



КАКОВА РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА?

Роль микробиоты кишечника в ожирении частично определяют по результатам обсервационных исследований, в которых отмечается дисбиоз у лиц, страдающих ожирением, по сравнению с лицами с нормальной массой тела при перекрестной оценке. Данные об изменениях в кишечной микробиоте при изменениях режима питания, медицинских или хирургических вмешательствах, направленных на снижение веса и на облегчение метаболических осложнений, позволили установить наличие похожих взаимосвязей, при которых ожирение было связано со снижением видового разнообразия и возрастом таких бактериальных таксонов, как *Proteobacteria* (энтеробактерии) и *Bifidobacteria*.



Наиболее достоверный основанный на микробиоте биомаркер, связанный с ожирением, – уменьшенное разнообразие видов бактерий, которое может также предшествовать развитию ожирения, хронического воспаления и метаболических осложнений.

wadsworthia. Напротив, здоровые метаболические фенотипы часто были связаны с увеличением группы *Bacteroidetes* или соотношения *Bacteroidetes*/*Firmicutes* либо родов *Bacteroides*, *Prevotella*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* или *Christensenella* [4, 5]. Однако данные разных исследований совпадали не полностью отчасти вследствие гетерогенности исследований и ограничений их планирования. Дальнейший метаанализ показывает, что единственным биомаркером, который в целом можно связать с ожирением, было разнообразие бактериальных видов [6]. Также вероятно, что всех страдающих ожирением лиц нельзя отнести к какому-то определенному паттерну дисбиоза в первую очередь из-за высокой вариабельности микробиоты у разных людей и сложности метаболических фенотипов (ожирение с другими осложнениями и без них). В последнее время определено, что изменения кишечной микробиоты, которые предшествуют ожирению, имеют причинную связь с этиологией. Примечательно недавно проведенное продольное исследование, показавшее, что связанное с привычкой к нездоровому питанию снижение разнообразия бактериальных видов обеспечивает сценарий, который благоприятствует чрезмерному росту количества *Proteobacteria* (энтеробактерий), предшествующему набору лишнего веса в 4-летнем периоде последующего наблюдения у детей [7].

Более очевидное доказательство казуальной роли микробиоты в определении метаболического фенотипа у испытуемого получили в ходе ТФМ, при трансплантации дисбиотической микробиоты больных испытуемых другим животным-реципиентам.

Большинство этих экспериментов показали, что ТФМ было достаточно для репликации метаболического фенотипа донора (худоба или тучность) [8].

ОПОСРЕДОВАННЫЕ МИКРОБИОТОЙ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Влияние микробиоты кишечника на энергетический метаболизм за счет ее способности повышать возможности человека по метаболизации питательных веществ и получению калорий из рациона, а также регулировать абсорбцию сахаров и липидов и их отложение в периферических тканях [8]. Кишечные бактерии и продукты их метаболизма также участвуют в регуляции энтероэндокринной системы, например, посредством выработки короткоцепочечных жирных кислот, которые индуцируют синтез кишечных гормонов (напр., GLP-1, PYY). В свою очередь те по эндокринным и нервным путям регулируют аппетит, потребление пищи и метаболизм глюкозы [9]. Кроме того, микробиота кишечника – основной регулятор кишечного барьера и иммунной системы, и изменения в ней причастны к связанному с ожирением неспецифическому воспалению и резистентности к инсулину, согласно нижеприведенному описанию схематического изображения на рисунке 1 [2, 3].



Возможно, уникальный паттерн кишечного дисбиоза при ожирении идентифицировать нельзя, и он может зависеть от лежащих в его основе метаболических осложнений и других биологических и внешних факторов отдельного индивидуума.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЛИЗИСТОГО БАРЬЕРА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Нездоровое питание вызывает нарушения барьерной функции слизистой оболочки кишечника, которые влияют на его проницаемость и благоприятствуют транслокации бактериальных компонентов, таких как бактериальный липополисахарид (ЛПС) и пептидогликан или даже целых микроорганизмов, которые могут активировать механизмы врожденного иммунитета в метаболически активных органах. Дефект слизистого барьера кишечника обусловлен местным воспалением, которое было вызвано питанием, богатым насыщенными жирами, и вызванным режимом питания дисбиозом, а также связано с сопутствующими нарушениями в слизистом слое [10] и в выработке антибактериальных пептидов клетками Панета (Reg3γ, лизосома 1) [11]. Например, продемонстрировано, что повышенные уровни ЛПС в плазме (известные как «метаболическая эндотоксемия») вызывают ожирение и метаболическую дисфункцию у животных моделей и связаны с повышенным индексом массы тела, питанием с высоким содержанием жира, постпрандиальным воспалением и риском возникновения T2DM у людей. Это может быть вызвано чрезмерным разрастанием грамотрицательных бактерий, таких как энтеробактерии, которые являются источником ЛПС при высокожировом питании. ЛПС могли активировать врожденный иммунитет в кишечнике и за его пределами и вызывать накопление в метаболических тканях воспалительных иммунных клеток, таких как макрофаги. Богатое насыщенными жирами питание может также усиливать рост других грамотрицательных бактерий, таких как *Bilophila wadsworthia*, которые вырабатывают сульфид водорода, токсичный для энтероцитов метаболит, приводящий к повышению кишечной проницаемости, воспалению и метаболической дисфункции [12]. Наконец, высокожировая диета (ВЖД) может также повышать уровень пептидогликанов в крови, вероятно, благодаря вызванному питанием изменению в экспрессии противомикробных пептидов лизосомы 1, которые гидролизуют компоненты бактериальных клеточных стенок. В зависимости от своего типа, пепти-

догликаны могут действовать как лиганды Nod1 провоспалительных макрофагов жировой ткани или печени, что вызывает резистентность к инсулину, в то время как в бета-клетках поджелудочной железы возникают противоположные эффекты, возможно по механизмам обратной связи [13].

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ КИШЕЧНЫХ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ ОЖИРЕНИИ

Подобно другим метаболическим органам, включая жировую ткань и печень, в кишечнике при ожирении наблюдается нарушение иммунного гомеостаза. При вызванном питанием ожирении различные субпопуляции врожденных и адаптивных иммунных клеток в кишечнике принимают провоспалительный фенотип, который вначале демонстрируется возрастом провоспалительных макрофагов и цитокинов (IFNγ). Одновременно происходит снижение доли регуляторных Т-клеток и ИЛК типа 3, вырабатывающих ИЛ-22, которые помогают поддерживать целостность слизистых оболочек и гомеостаз в кишечнике у испытуемых без лишнего веса [2, 3]. Некоторые из этих изменений устраняются при обеднении микробиоты (например, при терапии антибиотиками) или введении, например, особых бифидобактерий, которые также подавляют вызванный питанием кишечный дисбиоз при ожирении, что подтверждает причинную роль микробиоты кишечника в метаболическом воспалении [3]. Кроме того, кишечные иммунные клетки, продуцирующие IgA+ при вызванном ВЖД ожирении действуют в слизистой как медиаторы регуляции глюкозы по всему организму. ВЖД снижает число IgA+ иммунных клеток и секреторных IgA. Снижение IgA могло добавить еще один уровень дестабилизации в бактериальное сообщество к уже вызванному ВЖД, что связано с увеличением кишечной проницаемости и воспалением жировой ткани [14].

КАК МОДУЛЯЦИЯ МИКРОБИОТЫ МОЖЕТ ВЛИЯТЬ НА ЭВОЛЮЦИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ТФМ. Клинические исследования показали, что чувствительность к инсулину у людей с MetS может повыситься через 6 недель после трансплантации микробиоты кишечника от здорового донора с нормальным весом [5]. Наблюдалось также повышение разнообразия микробиоты и численности бактерий, вырабатывающих бутират. В другом исследовании, проведенном с участием лиц с показателями MetS, которые получили микробиоту респондеров, перенесших бариатрическую операцию, отмечались изменения в экспрессии дофаминовых рецепторов, что могло способствовать лучшему контролю приема пищи, но не подтвердило влияние на резистентность к инсулину. Во многих других исследованиях

оценивавших влияние ТФМ на ожирение, такое влияние было зафиксировано, но результаты еще не опубликованы [5]. Следовательно, научные доказательства, подтверждающие использование такой стратегии для лечения осложнений ожирения еще крайне ограничены.

Пищевые волокна. Большое количество данных, полученных при исследовании у людей, говорит о том, что режим питания с потреблением волокон выше текущих рекомендаций (25 г/день для взрослых) способствует поддержанию веса и снижает риск ишемической болезни сердца и T2DM. Некоторое влияние пищевых волокон связано с их физико-химическими свойствами (например, неусвояемостью, вязкостью и так далее), что способствует снижению гликемических ответов и потреблению энергии, а также улучшению липидного профиля крови. Другие эффекты могут быть опосредованы их действием на микробиоту кишечника испытуемого, которая ферментирует волокна, вырабатывая метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA: бутират, пропионат и т. д.) с активной ролью в метаболизме у хозяина. SCFA вызывают образование энтерэндокринных пептидов (GLP-1, GLP-2, PYY), которые усиливают кишечный барьер, вызывают насыщение, улучшают метаболизм глюкозы и оказывают противовоспалительное действие при ожирении. Потребление волокон также повышает разнообразие микробиоты кишечника, которое связано со здоровым метаболическим фенотипом. Также положительное влияние волокон зависит не только от типа и количества самих волокон, но также от структуры микробиоты, ее разнообразия и наличия или отсутствия определенных видов бактерий, участвующих в их переработке [15]. Вместе с тем это указывает на необходимость движения в сторону более персонализированных рекомендаций по режиму питания [15].

Полезные бактерии. Первое и второе поколение пробиотиков: основную часть клинических исследований эффективности провели с бacte-



Дисбиоз в кишечнике, установившийся из-за нездорового питания, вносит свой вклад в дисрегуляцию кишечной иммунной системы, что составляет дополнительный стимул для связанного с ожирением метаболического воспаления, а также представляет собой терапевтическую мишень.

▼ ТАБЛИЦА 1

Примеры недавних клинических исследований, которые доказывают влияние первого поколения пробиотиков на метаболическое здоровье

ШТАММ БАКТЕРИЙ	ГРУППА/ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОСНОВНЫЕ ДАННЫЕ	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	Взрослые с лишним весом и ожирением/12 недель	↓ Висцеральный жир и масса тела	[16]
<i>Bifidobacterium animalis</i> 420	Взрослые с лишним весом и ожирением/6 месяцев	↓ Жировая ткань у лиц, закончивших исследование; влияние на проницаемость или маркеры воспаления отсутствуют	[17]
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> CECT 7765	Дети с ожирением с резистентностью к инсулину/12 недель	↑ Холестерин ЛПВП ↓ Маркеры воспаления	[18]

▼ ТАБЛИЦА 2

Примеры недавних доклинических и клинических исследований, которые доказывают влияние второго поколения пробиотиков на метаболическое благополучие

ШТАММ БАКТЕРИЙ	ГРУППА/ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОСНОВНЫЕ ДАННЫЕ	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
<i>Bacteroides uniformis</i> CECT 7771	Доклиническое исследование на мышах с ожирением, вызванным рационом	↓ Набор массы тела и накопление жировой ткани ↑ Тolerантность к глюкозе ↓ Воспаление	[5]
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Доклиническое исследование на мышах с ожирением, вызванным рационом	↓ Набор массы тела и накопление жировой ткани ↓ Воспаление Отсутствие влияния глюкозы или инсулина	[19]
<i>Christensenella minuta</i>	Безмикробные мыши, колонизированные фекальной микробиотой доноров-людей и <i>C. minuta</i>	↓ Отложение жира ↑ Разнообразие микробиоты кишечника	[4]
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Клиническое исследование повышенного веса/ожирения у добровольцев с резистентностью к инсулину/3 месяца	↑ Чувствительность к инсулину ↓ Инсулин плазмы крови, общий холестерин и ЛПС убитых бактерий (пастеризация)	[20]

риальными штаммами, традиционно используемыми в качестве пробиотиков у людей, «первым поколением пробиотиков», в которое обязательно входят *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. В таблице 1 обобщены некоторые примеры, хотя намного больше имеется в литературе, с положительными и отрицательными результатами.

Сделано было также несколько попыток выделить новые виды бактерий из местной микробиоты человека, на постоянной основе связанной со здоровым

метаболическим фенотипом, с целью создать «второе поколение пробиотиков». Это может помочь нам увеличить наш потенциал для пополнения микробиоты кишечника недостающими бактериями. В таблице 2 приведена сводная информация по некоторым исследованиям, проведенным на животных моделях (доклинические исследования), и только одно к настоящему моменту проведено с участием людей.

* (www.mynutgut.eu, неопубликованное).



❖ ВЫВОДЫ

Научные данные подтверждают роль, которую изменения микробиоты кишечника, частично из-за нездорового питания, играют в ожирении и метаболических осложнениях. При ожирении воспаление в кишечнике запускает системное воспаление. Этот процесс модулируется микробиотой кишечника и питанием, которые вместе составляют как причину, так и терапевтическую мишень. Экспериментальные исследования подтвердили концепцию, что «здоровая микробиота», специфические кишечные бактерии или пищевые волокна, которые усиливают их работу, могут играть роль в лечении ожирения. Чтобы продвинуться в области разработки конкретных решений при ожирении, необходимо предпринимать дальнейшие усилия для идентификации эффективных работающих кишечных бактерий, которые взаимодействуют при перепрограммировании ожирения, и персонализации диеты для оптимизации функций микробиоты кишечника с целью поддержания здорового метаболизма.

Ссылки

- Johnson A. M., Olefsky J. M. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013; 152: 673–84.
- Winer D. A., Luck H., Tsai S., Winer S. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance. *Cell Metab* 2016; 23: 413–26.
- Sanz Y., Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 291–317.
- Goodrich J. K., Waters J. L., Poole A. C., et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159: 789–99.
- Romani-Pérez M., Agustí A., Sanz Y. Innovation in microbiome-based strategies for promoting metabolic health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017; 20: 484–491.
- Sze M. A., Schloss P. D. Looking for a Signal in the Noise: Revisiting Obesity and the Microbiome. *MBio* 2016; 7: e01018–16.
- Rampelli S., Guenther K., Turroni S., et al. Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity. *Commun Biol* 2018; 1: 222.
- Sonnenburg J. L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535: 56–64.
- Mulders R. J., de Gt K. C. G., Schiele E., Dickson S. L., Sanz Y., Adan R. A. H. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obes Rev* 2018; 19: 435–51.
- Schroeder B. O., Birchenough G. M. H., Ståhlman M., et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell Host Microbe* 2018; 23: 27–40.e7.
- Everard A., Geurts L., Caesar A., et al. Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status. *Nat Commun* 2014; 5: 5648.
- David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559–63.
- Stojanović O., Trajkovski M. Microbiota guides insulin trafficking in beta cells. *Cell Res* 2019; 29: 603–4.
- Luck H., Khan S., Kim J. H., Copeland J. K., et al. Gut-associated IgA(+) immune cells regulate obesity-related insulin resistance. *Nat Commun* 2019; 10: 3650.
- Sanz Y., Romani-Pérez M., Benítez-Páez A., et al. Towards microbiome-informed dietary recommendations for promoting metabolic and mental health: Opinion papers of the MyNewGut project. *Clin Nutr* 2018; 37(6 Pt A): 2191–7.
- Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K., et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 636–43.
- Stenman L. K., Lehtinen M. J., Meland N., et al. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults: randomized controlled trial. *EBioMedicine* 2016; 13: 190–200.
- Sanchis-Chordá J., Del Pulgar E. M. G., Carrasco-Luna J., Benítez-Páez A., Sanz Y., Codoner-Franch P. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 supplementation improves inflammatory status in insulin-resistant obese children. *Eur J Nutr* 2018 [Epub ahead of print].
- Liu R., Hong J., Xu X., et al. Gut microbiome and serum metabolite alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med* 2017; 23: 859–68.
- Depommier C., Everard A., Druart C., et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med* 2019; 25: 1096–103.



Фото: Shutterstock

РЕЦЕНЗИЯ РАЗДЕЛ «ВЗРОСЛЫЕ»

❖ БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: ОТКРЫТИЕ И ИНГИБИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕВОДОПЫ КИШЕЧНЫМИ БАКТЕРИЯМИ

*Комментарии к оригинальной статье Рекдала (Rekdal)
с соавт. (Science 2019 [1])*



Автор: проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)

Отделение гастроэнтерологии
и питания больницы
Сен-Антуан, Париж, Франция

Микробиота кишечника человека метаболизирует лекарственное средство от болезни Паркинсона леводопу (L-дофу), потенциально снижая доступность лекарственного средства и вызывая побочные действия. Однако неизвестны микроорганизмы, гены и ферменты, ответственные за такую активность у пациентов и их чувствительность к ингибированию таргетированными для хозяина лекарственными средствами. Здесь авторы описывают межвидовой путь кишечного бактериального метаболизма L-дофы. После превращения L-дофы в дофамин с помощью пиридоксальфосфат-зависимой тирозиндекарбоксилазы из *Enterococcus faecalis* следует трансформация дофамина в m-тирамин с помощью молибден-зависимой дегидроксилазы из *Eggerthella lenta*. Эти ферменты позволяют прогнозировать метаболизм лекарственных средств микробиотой кишечника человека. Хотя лекарство, которое таргетировано в отношении декарбоксилазы ароматических аминокислот хозяина, не предотвращает декарбоксилирование L-дофы кишечной микробиотой, авторы идентифицировали соединение, которое ингибирует эту активность в микробиоте пациентов с болезнью Паркинсона и повышает биодоступность L-дофы у мышей.

ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО ПО ДАННОЙ ТЕМЕ?

Болезнь Паркинсона — тяжело протекающее неврологическое заболевание, от которого страдает более 1 % населения мира в возрасте 60 лет и выше. Основное лекарство, которое используют для лечения болезни Паркинсона, — леводопа (L-до-

фа) [2]. Для эффективного воздействия, L-дофа должна попасть в головной мозг, где фермент человеческого организма декарбоксилаза ароматических аминокислот (AADC) превратит его в нейротрансмиттер дофамин. Однако желудочно-кишечный тракт также является основным местом декарбоксилирования L-дофы, и ее метаболизм представляет собой проблему, поскольку дофамин, образовавшийся на периферии, не может пересечь гематоэнцефалический барьер и вызывает нежелательные побочные эффекты. Таким образом, L-дофу вводят одновременно с лекарствами, блокирующими периферический метаболизм, включая ингибитор AADC карбидопу. Даже с этими лекарствами до 56% L-дофа не достигает головного мозга. Кроме того, эффективность и побочные эффекты лечения L-дофой крайне неоднородны у пациентов с болезнью Паркинсона, и их вариабельность нельзя полностью объяснить различиями в метаболизме хозяина. Предыдущие исследования у людей и на животных моделях продемонстрировали, что микробиота кишечника может метаболизировать L-дофу [3]. Основной предлагаемый путь включает первичное декарбоксилирование L-дофы до дофамина, после чего следует превращение дофамина в m-тирамин с помощью реакции дегидроксилирования. Хотя продемонстрировано, что эти метаболические процессы происходят в комплексных образцах микробиоты кишечника, неизвестны отдельные микроорганизмы, гены и ферменты, отвечающие за это. Неясно также влияние, оказываемое таргетированными для хозяина ингибиторами, такими как карбидопа, на метаболизм L-дофы в кишечной микрофлоре. В качестве первого этапа по отношению к пониманию действия микробиоты кишечника на терапию



ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Некоторые кишечные бактерии могут метаболизировать L-дофу до дофамина и затем до m-тирамина, что ограничивает их доступность в мозге
- Микробиота кишечника играет роль в эффективности и токсичности лечения L-дофа пациентов с болезнью Паркинсона
- Использование специфического ингибитора бактериального метаболизма L-дофы может повысить биодоступность L-дофы и тем самым усилить ее эффективность

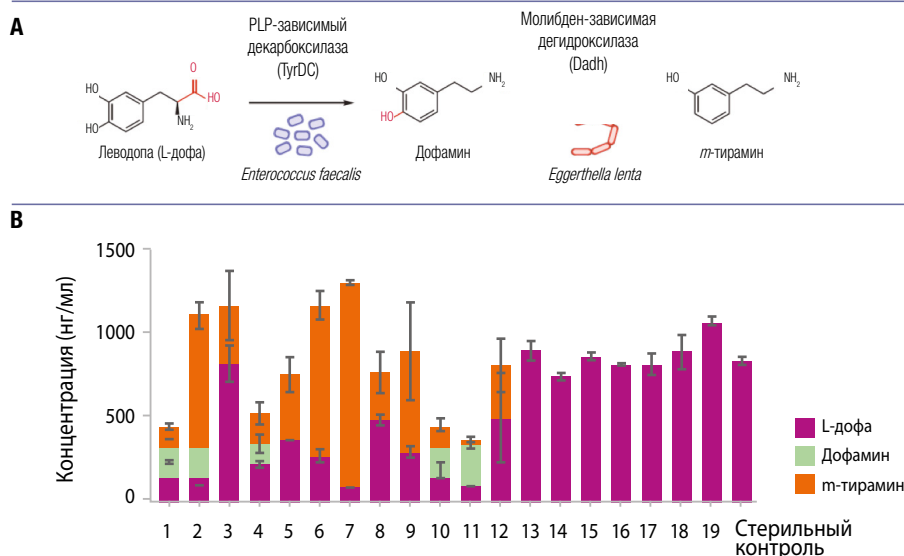
болезни Паркинсона, авторы решили выявить молекулярную основу метаболизма L-дофы и дофамина кишечной микробиотой.

КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ ПО ЭТОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ?

Авторы выдвинули гипотезу, что декарбоксилирование L-дофы потребовало бы зависимого от пиридоксальфосфата (PLP) фермента. Они получили геномы кишечных бактерий и идентифицировали консервативную тирозин декарбоксилазу (TyrDC) в *Enterococcus faecalis* (рисунок 1А). Генетические и биохимические эксперименты показали, что TyrDC одновременно декарбоксилирует как L-дофу, так и ее предпочтительный субстрат, тирозин. Затем они использовали обогащенное культивирование, чтобы выделить дофамин-дегидроксилирующий штамм *Eggerthella lenta* (рисунок 1А). Транскриптомный анализ показал, что ферментом, отвечающим за эту активность, является зависящая от молибденового кофактора дегидроксилаза дофамина (Dadh). Неожиданно, что присутствие этого фермента в геномах кишечных бактерий не коррелировало с метаболизмом дофамина. Вместо этого, об активности предупреждал однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в гене *dadh*. Метаболизм L-дофы по этому пути был различным у разных субъектов (рисунок 1В). В кишечной микробиоте пациентов с болезнью Паркинсона содержание *E. faecalis*, TyrDC и SNP *dadh* коррелировало с метаболизмом L-дофы и дофамина, что подтверждает существование такой связи. Авторы затем продемонстрировали, что ингибитор человеческого AADC карбидопа оказывал лишь минимальное влияние на декарбок-

▼ РИСУНОК 1

Метаболизм L-дофы – А. Схематичное изображение метаболизма L-дофы с помощью кишечных бактерий. **В.** Метаболизм L-дофы по 19 образцам фекальной микробиоты человека (ex vivo). Образцы культивировали в анаэробных условиях с d3-фенил-L-дофа (1 мМ) в течение 72 часов. Средняя концентрация $\pm$ SEM (n = 3).



сирование L-дофы *E. faecalis* и был полностью неэффективен в образцах комплексной кишечной микробиоты пациентов, что подтверждает, что это средство, вероятно, не предотвращает микробный метаболизм L-дофы *in vivo*. Учитывая предпочтительность TyrDC в отношении тирозина, авторы проверили «имитатор» тирозина и идентифицировали (S)- α -фторметилтирозин (AFMT) в качестве селективного ингибитора декарбоксилирования L-дофы бактериями кишечника. Совместное введение AFMT с L-дофой и карбидопой мышам, колонизированным *E. faecalis*, повышало концентрацию L-дофы в сыворотке крови.

КАКОЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЮТ ЭТИ РЕЗУЛЬТАТЫ?

Эти данные показывают, что кишечная микробиота может метаболизировать L-дофу и тем самым влиять на эффективность и побочное действие этого лекарственного средства. Исследование показывает перспективы открытия прогностических биомаркеров эффективности и токсичности L-допы. Кроме того, поскольку известны базовые молекулярные механизмы, имеется возможность использовать специфичные ингибиторы кишечного микробного метаболизма L-дофы у пациентов, чья микробиота содержит бактерии, оказывающие неблагоприятное воздействие.

ВЫВОДЫ

Кишечная микробиота у некоторых пациентов с болезнью Паркинсона может метаболизировать L-дофу. Это может быть базовым фактором неоднородной эффективности и побочных действий такого способа лечения при болезни Паркинсона. Решением может стать использование ингибиторов этого бактериального метаболизма. В более общем смысле это исследование предоставляет новые данные касательно роли кишечной микробиоты в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств. Это открывает многообещающие перспективы в области, которую можно назвать «фармакомикробиомикой».

Ссылки

1. Maini Rekdal V, Bess E. N., Bisanz J. E., et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science* 2019; 364: pii: eaaa6323.
2. Papavasiliou P. S., Colzias G. C., Dübey S. E., et al. Levodopa in Parkinsonism: Potentiation of central effects with a peripheral inhibitor. *N Engl J Med* 1972; 286: 8–14.
3. Spanogiannopoulos P., Bess E. N., Carmody R. N., et al. The microbial pharmacists within us: A metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 273–87.



Фото: Shutterstock

РЕЦЕНЗИЯ РАЗДЕЛ «ДЕТИ»

КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОТВЕТА НА СТАНДАРТИЗИРОВАННУЮ ТЕРАПИЮ КОЛИТА У ДЕТЕЙ: ПРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Комментарии к оригинальной статье Хуамс (Huams) с соавт. (Lancet 2019 [1])

Из-за отсутствия научно обоснованных данных по терапевтической эффективности при выборе способа лечения у детей, которым впервые поставлен диагноз язвенный колит (ЯК), имеется неопределенность.

Поэтому авторы выдвинули гипотезу, что клинические, транскриптомные и бактериальные факторы до начала лечения могли бы иметь прогностическое значение при определении течения заболевания.

В это исследование с исходной когортой включили пациентов в возрасте 4–17 лет с вновь диагностированным язвенным колитом в 29 исследовательских центрах в Соединенных Штатах и Канаде. Пациенты изначально получали месалазин или кортикостероиды по предустановленному протоколу для повышения иммуномодуляторов (тиопуринов) или биологической терапии с помощью анти-ФНОα. Для определения ректальной экспрессии генов до лечения было использовано РНК-секвенирование, а для характеристики ректальной и фекальной микробиоты 16S-секвенирование. Первичным исходом была ремиссия без кортикостероидов на 52-й неделе при терапии только месалазином.

ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО ПО ДАННОЙ ТЕМЕ?

Для классификации тяжести ЯК у детей используются клинические, биологические и/или эндоскопические шкалы, такие как PUCAI (педиатрический индекс активности язвенного колита). Тяжесть течения болезни можно классифицировать по шкале как легкую (PUCAI 10–30), от средней до тя-

желой (35–60) или как тяжелую/острую (≥ 65). 5-аминосалицилаты могут быть эффективны при слабых формах, а при заболевании средней тяжести используют кортикостероиды, хотя некоторые дети становятся зависимыми от стероидов и им требуется усиление терапии иммуномодуляторами или анти-ФНОα. Однако нет проспективного исследования, в котором бы оценивался ответ на стандартизированную терапию при впервые



Автор: проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)

Отделение гастроэнтерологии и питания, детская больница, Тулуза, Франция

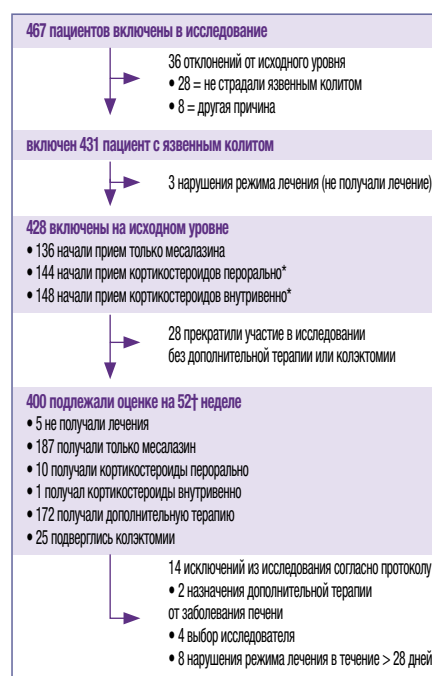
диагностированном ЯК.

КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ ПО ЭТОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ?

В 2012–2015 гг. 467 детей в возрасте 4–17 лет были отобраны для участия в этом проспективном многоцентровом исследовании, проведенном в 29 исследовательских центрах Соединенных Штатах

▼ РИСУНОК 1

Объем выборки исследования





ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Выбор метода лечения зависит не только от тяжести ЯК (баллы PUCAI, Mayo), но также от ответа на лечение в течение 4 недель
- Также следует учитывать другие критерии (Hb, количество эозинофилов в биоптатах прямой кишки, 25ОН витамин D)
- Включение в выбор метода лечения новых параметров (генная экспрессия и микробиота) может способствовать разработке в будущем персонализированных препаратов

и Канады (рисунок 1). Первичным исходом была ремиссия на 52 неделе, определенная по баллу PUCAI < 10, на фоне терапии только месалазином (без кортикостероидов и колэктомии). На исходном уровне степень тяжести была определена как легкая (терапия месалазином или пероральными кортикостероидами с PUCAI < 45) или от средней до тяжелой (пероральные кортикостероиды с PUCAI ≥ 45 или внутривенные кортикостероиды). В добавление к обычным клиническим и биологическим параметрам в этом исследовании перед началом лечения также оценивали экспрессию генов из биоптатов прямой кишки, а также ректальную и фекальную микробиоту.

428 детей начали терапию: средний возраст составил 12,7 года, 50 % женского пола, 42 % с забо-

леванием легкой степени тяжести (среднее PUCAI 31,9 ± 12,1 CO), 58 % с заболеванием от средней степени до тяжелого (среднее PUCAI 62,9 ± 13,2 CO). На 52-й неделе 150 (38 %) из 400 оцениваемых испытуемых достигли ремиссии без кортикостероидов, из них у 80 (49 %) было заболевание легкой степени, у 70 (30 %) было заболевание от средней степени тяжести до тяжелого (таблица 1).

▼ ТАБЛИЦА 1

Ответ на лечение на 52 неделе

	Общий (n = 400)	Легкая степень заболевания (n = 163)	Заболевание от средней до тяжелой заболевания (n = 237)
Ремиссия без кортикостероидов	150 (38 %)	80 (49 %)	70 (30 %)
Иммуномодуляторы	74 (19 %)	18 (11 %)	56 (24 %)
Анти-ФНОα	123 (31 %)	28 (17 %)	95 (40 %)
Колэктомия	25 (6 %)	2 (1 %)	23 (10 %)

Клинические, биологические и эндоскопические параметры, связанные с ремиссией без кортикостероидов, были валидированы в независимой проспективной когорте из 307 детей. Следует отметить, что ремиссия без кортикостероидов при заболевании от средней степени тяжести до тяжелого была достигнута к 16-й неделе (после чего достичь ее было невозможно), тогда как при легком течении заболевания ее можно было достичь вплоть до 52-й недели. Кроме того, даже пациенты с очень тяжелым заболеванием могли достигнуть ремиссии без кортикостероидов к 52 неделе (41/133 [31 %] с PUCAI ≥ 65), и, напротив, некоторые пациенты с легкой степенью тяжести заболевания получали анти-ФНОα на 52-й неделе (13/90 [14 %] с PUCAI < 35).

Авторы определили 33 гена, которые различным образом экспрессировались у пациентов

с заболеванием от средней до тяжелой степени тяжести, достигших ремиссии без кортикостероидов (n = 51) или не достигших (n = 101). Из этих генов 18 генов, связанные с клеточным транспортом и ионными каналами, были активированы, а 15 генов, участвовавшие в антибактериальном ответе, были подавлены (рисунок 2). Наиболее сильную отрицательную корреляцию с ремиссией без кортикостероидов на 52-й неделе показал сигнальный путь антибактериальной α-защиты. Однако все 33 гена имели отрицательную корреляцию с необходимостью терапевтического усиления анти-ФНОα.

КАКОЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЮТ ЭТИ РЕЗУЛЬТАТЫ?

Важно иметь в виду прогностические факторы ремиссии без кортикостероидов и эскалационной терапии, определяемые по многофакторному анализу.

• Прогностическими факторами ремиссии без кортикостероидов на 52-й неделе были:

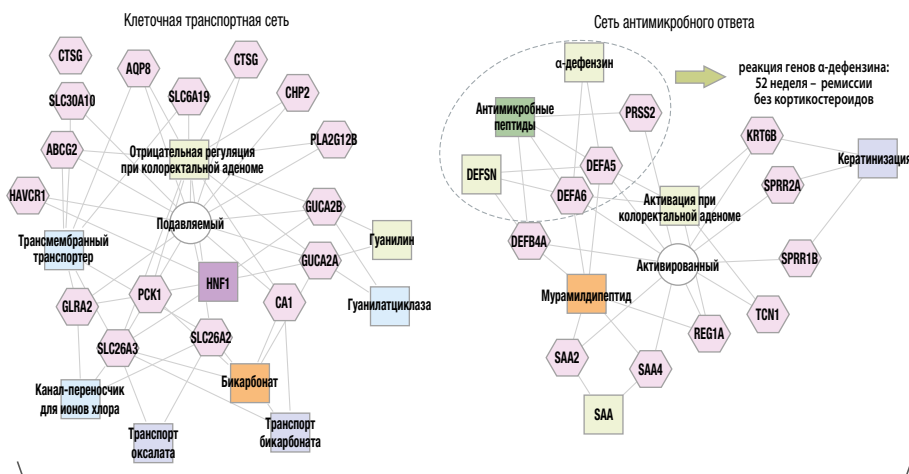
- PUCAI < 45, Hb ≥ 10 г/дл;
- ремиссия в течение 4 недель;
- низкая экспрессия антибактериальных генов;
- повышенное относительное содержание Ruminococcaceae и сокращение *Sutterella*.

• Прогностическими факторами усиления до терапии анти-ФНОα были:

- общий балл Mayo ≥ 11;
- количество эозинофилов в биоптатах прямой кишки < 32 в поле зрения при высоком разрешении;
- 25ОН витамин D < 20 нг/мл;
- Hb < 10 г/дл;
- отсутствие ремиссии в течение 4 недель;
- сокращение генов, участвующих в транспорте, и антибактериальных генов;
- пониженное сравнительное содержание *Oscillospira*.

▼ РИСУНОК 2

Генная экспрессия (РНК из биоптата прямой кишки); гены представлены в шестиугольниках, а «функции» — в квадратах



ВЫВОДЫ

Данное исследование говорит о важности определенных параметров, которые следует учитывать при рекомендации выбора терапии для детей, у которых впервые диагностирован язвенный колит. Анализ генной экспрессии в биоптатах прямой кишки и микробиоты может помочь как прогнозировать ответ на лечение, так и определить новые терапевтические мишени.

Список литературы

1. Hyams J. S., Davis Thomas S., Gotman N., et al. Clinical and biological predictors of response to standardized paediatric colitis therapy (PROTECT): a multicentre inception cohort study. *Lancet* 2019; 393: 1708–20.



NeuroGASTRO 2019

4-я конференция Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики и аспирантский курс по моторике желудочно-кишечного тракта

5–7 сентября 2019 г.
Культурный центр Белема,
Лиссабон, Португалия

ИТОГИ КОНГРЕССА



Проф. Фернандо Мана (Fernando Maná)
Здоровье ЖКТ, Буэнос-Айрес,
Аргентина

❖ АКЦЕНТ НА 4-М СОБРАНИИ РАЗ В ДВА ГОДА ESNM



СЕНТЯБРЬ 2019 Г.



ЛИССАБОН, ПОРТУГАЛИЯ

4-я созываемая раз в два года конференция Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (Neurogastro, 2019 г.) состоялась 5–7 сентября в Лиссабоне, Португалия. В этой знаменитой конференции приняли участие более 400 врачей со всего мира. Было представлено множество недавно проведенных выдающихся научных исследований и великолепных докладов.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА И МИКРОБИОТА

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — хроническое заболевание, для которого характерны боль и изменения в консистенции и частоте стула. Целью исследования было изучение влияния состава микробиоты кишечника [1]. Описано сниженное альфа-разнообразие с повышенным соотношением

Firmicutes/Bacteroidetes и повышение *Streptococcus* и *Ruminococcus*. Хотя к настоящему времени лечение СРК пробиотиками окончательно не разработано, во многих исследованиях представлены перспективные результаты. Незначительный избыточный рост бактерий (SIBO) связан с СРК в подгруппе пациентов, и при диагностике SIBO используется дыхательный тест с лактозой/глюкозой.

Во время семинара «Биокодекса» под названием «Основанные на микробиоме стратегии при СРК» профессор Магнус Симрен (Magnus Simren) подчеркнул, что микробиота кишечника в подгруппе пациентов с СРК изменена. Была предложена интегрированная система патофизиологии СРК, подразумевающая, что микробиота кишечника может взаимодействовать с иммунной системой кишечника, эпителиальным барьером и осью «кишечник-мозг». Специфичные отличительные особенности микробиоты кишечника могут быть связаны с тяжестью

симптомов СРК. Пробиотики также могут вызывать изменения в висцеральной гиперчувствительности, нервно-мышечной дисфункции, дисбиозе, нарушении кишечного барьера и неспецифическом воспалении. Фактически большинство метаанализов говорит о благотворном влиянии использования пробиотиков при СРК [2]. Остается проблема определения, какой пробиотик полезен для конкретного пациента

Плацибоконтролируемое исследование показало, что *Bifidobacterium longum* (бывший *B. infantis*) превосходит плацебо по глобальной оценке облегчения симптомов при СРК всех подтипов [3]. Предлагаемый механизм — нормализация баланса анти- и провоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-12.

В недавнем времени предложили диету с низким содержанием FODMAP. Долгосрочное влияние состава микробиоты и влияние питания требуют дальнейших

исследований. Ответную реакцию на диету с низким содержанием FODMAP можно прогнозировать по фекальным бактериальным профилям.

На конференции было представлено много интересных исследований, посвященных СРК и микробиоте.

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) стала перспективным потенциальным методом лечения СРК. Однако недавний метаанализ [4] не показал различий между плацебо и ТФМ. Основой улучшения результатов может стать доступность супердоноров (здоровых молодых спортивных людей, использовавших антибиотики не чаще 3 раз в жизни), что продемонстрировано в исследовании, представленном М. Эл Салхи (M. El Salhy).

В стендовом докладе, представленном В. Пассананти (V. Passananti), *Bifidobacterium infantis* продемонстрировано облегчение симптомов у тех, кто не давал ответа на диету с низким содержанием FODMAP. Результаты были одинаковыми и для тяжести, и для частоты возникновения боли и аномального вздутия живота. Кроме того, количество тяжелых случаев СРК снизилось наполовину. Наблюдалось также значимое снижение баллов тревожности ($p < 0,005$) и депрессии ($p < 0,006$).

Влияние только пробиотика *Saccharomyces boulardii* (Sb) или нескольких видов (*Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* и *B. brevis*) было исследовано у 53 пациентов со вздутием живота и абдоминальной болью и было представлено в исследовании Д. Вера (D. Vera). Оба пробиотика показали уменьшение вздутия живота и интенсивности боли с более высоким влиянием Sb при облегчении абдоминальной боли ($p < 0,001$).

Воздействие *Saccharomyces boulardii* (Sb) на СРК D с SIBO положительными пациентами оценивалось Л. Бустос Фернандез (L. Bustos Fernandez). Тенденцию большего снижения по дыхательному тесту ПФК выделения водорода от исходного уровня в группе Sb обнаружили у пациентов с улучшением показателей по IBS-SSS и нормализацией по Бристольской шкале формы кала при сравнении с контрольной группой. *Faecalibacterium prausnitzii* был представлен в большем количестве при отмеченном клиническом улучшении с Sb; одновременная нормализация стула (+120 %), отрицательный SIBO с улучшением симптомов, связанных с СРК (+400 %), и снижением абдоминальной боли (-76,5 %). Анализ микробиоты показал значимые модификации в Sb и филогенетически связанной линии (*Saccharomyces* [+27 %], *Debaryomyces* [-88 %]) и *Filobasidium* [> 1000 %]. Кроме того, род *Penicillium* и связанная с ним более высокая клеточная ли-

ния встречались после лечения Sb в отрицательных по SIBO образцах в 100 раз чаще.

МИКРОБИОТА И ОЖИРЕНИЕ

Роль микробиоты и ожирение вызывают большой интерес, предполагающий, что определенные профили микробиоты могут повышать способность к аккумуляции энергии.

П. Энк (P. Enck) подчеркивал, что низкое разнообразие микробиоты кишечника можно также использовать как биомаркер ожирения и специфичные профили микробиоты подталкивают индивидуумов предпочитать высококалорийную пищу. Предполагают, что такое состояние связано с измененным соотношением Firmicutes/Bacteroidetes, но оно не специфично для ожирения. По последнему метаанализу это предположение не подтвердилось [5].

Для релевантности в качестве предположительного биомаркера ожирения, состав микробиоты должен реагировать на изменения веса, которые не всегда наблюдаются при бариатрической хирургии, и, напротив, изменение микробиоты должно вызывать изменение веса. Пре-/пробиотики и ТФМ не применялись для данной цели.

Несмотря на данные об участии микробиоты кишечника в ожирении, на сегодняшний день обнаружить ее особенности, подходящие в качестве биомаркера, невозможно. На клинические исследования с участием людей влияют ежедневное питание и другие факторы, такие как пробиотики, физическая активность и ТФМ.

МИКРОБИОТА И ОСЬ «МОЗГ – КИШЕЧНИК»

Микробиота кишечника играет роль в детерминировании психического здоровья, поэтому является мишенью для так называемых психобиотиков. Использование пробиотиков, пребиотиков, диеты, ТФМ и изменения микробных сообществ и метаболитов представляет собой интереснейшую область исследований расстройств, обусловленных стрессом.

Дж. Кларк (G. Clarke) представил исследования, показавшие, что микробиота кишечника может модулировать объем миндалевидного тела и у безмикробных животных наблюдается дендритная гипертрофия нейронов базолатерального комплекса. Серотонин и триптофан, предшественник серотонина, играют роль в оси «мозг-кишечник». Микробиота может регулировать серотонинергическую систему гиппокампа, а истощение триптофана нормализует депрессивно-подобное поведение. Изменение микробиоты также связано с вызванным стрессом депрессивным поведением у крыс, а восстановление уровней *Lactobacillus* в кишечнике нормализовало вызванное стрессом поведение и улучшало выработку серотонина. Сниженное бактериальное разнообразие при депрессии представлено также понижением *Prevotella*. Поведение, подобное ангедонии, тревожности и профиль метаболизм триптофана могут передаваться через микробиоту кишечника. В работе, представленной Дж. Кларком (G. Clarke), показано, что *B. longum* мог играть роль антидепрессанта у крыс и снижать стрессовый ответ у здоровых волонтеров.



Ссылки

1. Simren M., Barbara G., Flint H. G., et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159–76.
2. McFarland L. V., Evans C. T., Goldstein E. J. C. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2018; 5: 124.
3. Whorwell P. J., Altringer L., Morel J., et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1581–90.
4. Ianrio G., Masucci L2, Quaranta G., et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 152–9.
5. Sze M. A., Schloss P. D. Looking for a signal in the noise: revisiting obesity and the microbiome. *MBio* 2016; 7: pii: e01018-16.



ESPGHAN

52^e

ЕЖЕГОДНОЕ СОБРАНИЕ

Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)



ИТОГИ КОНГРЕССА



**Проф. Патрика Бонтемса
(Patrick Bontems)**

*Брюссельский свободный
университет, Брюссель, Бельгия*



ESPGHAN

❖ ОСНОВНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ У ДЕТЕЙ



ИЮНЬ 2019 Г.



ГЛАЗГО, ВЕЛИКОБРИТАНИЯ

ESPGHAN было создано более 50 лет назад и организует ежегодные конгрессы, на которых присутствуют более 4000 участников из более чем 100 стран.

РАЗВИТИЕ МИКРОБИОТЫ ПРИ РОЖДЕНИИ

Обмен между матерью и ребенком определяет развитие микробиоты после рождения. Любое нарушение такого обмена повышает риск развития определенных нарушений [1]. Основной причиной дисбиоза, индуцированного во время неонатального периода, являются кесарево сечение, применение антибиотиков и отсутствие или преждевременное прекращение грудного вскармливания (до дости-

жения возраста 4–6 месяцев). С учетом того, что некоторые показания для кесарева сечения и рациональное применение антибиотиков нельзя ставить под сомнение, стимулирование материнского грудного вскармливания остается приоритетом для педиатров.

Несколько представленных исследований убедительно подтверждают такое мнение. Например, в работе Саквински (Sakwinski) *с соавт.* проходили наблюдение 267 детей в возрасте до двух лет. Это продольное исследование показало, что риск респираторной инфекции у младенцев без грудного вскармливания был выше в 3,84 раза. Защитное действие грудного вскармливания связано с тем, что оно модулирует микробиоту, поскольку грудное

молоко способствует доминированию бифидобактерий в составе микробиоты, как установлено Бергером (Berger) *с соавт.* В своем исследовании Бергер (Berger) проанализировал образцы кала, взятые у детей, которых кормили исключительно материнским молоком, в Соединенных Штатах, Бельгии, Италии, Филиппинах и Бангладеш. Исследование показало, что доминирование бифидобактерий встречалось в Соединенных Штатах только у 17 % младенцев по сравнению со средним показателем более чем 70 % в других странах. Эта разница может быть связана с составом грудного молока, материнской микробиотой или другими факторами внешней среды.

Состав микробиоты у недоношенных детей нарушается после разлучения матери и ребенка. Введение

в кормление грудного молока может сократить такие нарушения [2]. Так, орофарингеальное введение молока стимулирует присутствие бифидобактерий, что продемонстрировано Фефербаумом (Feferbaum) *с соавт.* Кроме того, пастеризация молока приводит к росту численности *Proteobacteria* по сравнению с сырым молозивом. В исследовании, проведенном Ямаширо (Yamashiro) *и др.* в Японии, одновременное введение молока и *Bifidobacterium breve* привело к ускорению колонизации бифидобактериями пищеварительного тракта и ускорению роста недоношенных детей.

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА (НМО)

НМО – третий компонент грудного молока [3]. НМО представляют собой преимущественно галактоолигосахариды, влияющие на микробиоту [4]. В последнее время в детские смеси добавляют определенные НМО [5].

На конгрессе было представлено много исследований по этому вопросу. Например, Биния (Binia) *с соавт.* сообщили, что отсутствие вследствие генетической вариации 2'-фукозилированного НМО в грудном молоке приводит к повышенной частоте респираторных инфекций. Спренгер (Sprenger) *с соавт.* сообщил о данных контролируемого рандомизированного исследования, показавших, что такой защитный эффект был связан с тем, что в микробиоте было больше бифидобактерий. Томаси (Tomasi) *с соавт.* изучил когнитивные способности мышей на основании наличия или отсутствия 6'-сиалиллактозы. Память и пространственная ориентация мышей была лучше, если этот НМО использовался при кормлении молодых мышей.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

Трансплантация фекальной микробиоты – терапия, которую используют для модулирования и восстановления/перебалансировки микробиоты реципиента в случае дисбиоза. Основным показанием в настоящее время считают рефрактерные или рецидивирующие колиты с *Clostridium*. В китайском исследовании, проведенном Цангом (Zhang) *с соавт.* с участием 11 детей, отмечалась эффективность на уровне 64 % после однократного применения, а в других случаях улучшение происходило после 2–3 применений. В другой презентации те же авторы предупреждали о рисках такой трансплантации, особенно у пациентов с иммуносупрессией. О побочных реакциях сообщалось у 25 % пациентов. Реакции были крайне тяжелыми в двух случаях, включая один смертельный исход.

СИМБИОЗ

Возможно, создание симбиоза представляет в будущем более воспроизводимое решение (без подбора доноров) и потенциально менее опасно, чем трансплантация фекальной микробиоты. Во время конгресса пользу симбиоза проиллюстрировало исследование, проведенное в России Ларковой (Larkova) *с соавт.* (пищевые аллергии) и Лином (Lin) *с соавт.* (неалкогольные циррозы печени). В последнем исследовании на мышах авторы продемонстрировали защитное влияние симбиоза в профилактике фиброза и стеатоза при высокожировых режимах питания.

Кроме того, пробиотики в отдельности оказывают значимое клиническое действие. В рамках конгресса контролируемое рандомизированное исследование по сравнению с группой плацебо, проведенное Бастрюк (Bastruk) *и др.*, подчеркнуло эффективность *Lactobacillus rhamnosus GG* в облегчении симптомов, связанных с аллергией на коровье молоко. Нарди (Nardi) *и др.* подтвердили эффективность определенных пробиотиков в снижении продолжительности острого гастроэнтерита; Моретти (Moretti) *и др.* показал, что они влияют на снижение частоты побочных реакций на антибиотики со стороны ЖКТ, а Ноцерини (Nocerino) *и др.* сообщил об их воздействии на функциональные нарушения пищеварения у младенцев.

МИКРОБИОТА И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Симптомы диспепсии очень распространены, и при их появлении часто назначают ингибиторы протонной помпы. Ачарива (Acharyya) *с соавт.* показал, что у 60 % детей с симптомами нарушения пищеварения, указывающими на заболевания пищевода или желудка, отмечаются бродильные процессы в кишечнике (SIBO). Авторы выдвигают предположение, что у таких пациентов следует в случае отрицательной гастроскопии проводить анализ на глюкозу.

Несколько авторов подчеркнули роль микробиоты при болезни Крона, муковисцидозе и непереносимости лактозы. Однако в систематическом обзоре, который провели Безавада (Bezawada) *и др.*, роль микробиоты при аутизме продемонстрировать не удалось. Равным образом, Люкасик (Lukasik) не смог продемонстрировать связь между неонатальным введением антибиотиков и аутизмом.



Ссылки

1. Mueller N. T., Bakacs E., Combellick J., *et al.* The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 2015; 21: 109–117.
2. Sharma D., Farahbakhsh N., Sharma S., *et al.* Role of kangaroo mother care in growth and breast feeding rates in very low birth weight (VLBW) neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 129–42.
3. Martin C., Ling P. R., Blackburn G. L. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients* 2016; 8: 279–90.
4. Ray C., Kerketta J. A., Rao S. Human milk oligosaccharides: the journey ahead. *Int. J. Pediatr* 2019; 239:0240–8.
5. Hegar B., Wibowo Y., Basrowi R. W., *et al.* The role of two human milk oligosaccharides, 2'-Fucosyllactose and lacto-N-neotetraose, in infant nutrition. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019; 22: 330–40.



Фото: Shutterstock

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

❖ МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И СТАРЧЕСКОЕ ОДРЯХЛЕНИЕ ОРГАНИЗМА



Проф. Маркку Воутилайнен
(Markku Voutilainen)
Медицинский факультет
Университета Турку; больница
Университета Турку, отделение
гастроэнтерологии, Турку,
Финляндия



Фото: Shutterstock

Авторы рассмотрели роль микробиоты кишечника и дисбиоза в развитии связанного с возрастом одряхления организма [1]. Физические проявления старческого одряхления — потеря веса, мышечная слабость, утомляемость, сидячий образ жизни и медленная походка. Мышечная слабость возникает в результате саркопении, для которой характерна потеря мышечной массы и функциональности, *например* активности и мощности. Распространенность саркопении составляет 5–13 % и 11–50 % у людей в возрасте 60–70 и старше 80 лет соответственно.

Для старения характерны усиление воспалительных реакций, дисфункция эндотелия, изменения в иммунной системе при повышенном нитрозативном стрессе. С увеличением возраста микробиом

кишечника показывает снижение биоразнообразия и повышение количества патогенов. Изменения типичны для людей в возрасте старше 65 лет, и их относят на счет изменений в рационе, которые вызваны снижением аппетита, дефектами зубного ряда и эффективности жевания, нарушениями глотания и всасывания. Изменения микробиоты неоднородны, но могут быть связаны с географическим местоположением, средой обитания, образом жизни (курение, потребление алкоголя), физической активностью, приемом антибиотиков и других лекарственных средств, а также с генетическими факторами. Наиболее типичные связанные с возрастом изменения микробиома — сокращение бактерий, вырабатывающих бутират (*Bifidobacteria*, *Firmicutes*), и повышение количества *Bacteroides*. Есть тенденция к повышению количества условно-патогенных ми-

кроорганизмов, которые могут повышать кишечную проницаемость. Однако широка межиндивидуальная гетерогенность.

Дисбиоз связан с понижением синтеза белка в мускулатуре (анаболическая резистентность), что приводит к саркопении. Снижение образования короткоцепочечных жирных кислот может играть главную роль в нарушениях энергетического и белкового метаболизма в мускулатуре. Дисбиоз также может понижать биодоступность поступающих с пищей аминокислот и нарушать метаболизм витаминов в клетках скелетной мускулатуры. Основные механизмы вызванной дисбиозом саркопении — анаболическая резистентность, воспаление, нарушенный митохондриальный метаболизм, окислительный стресс и резистентность к инсулину.

Недостаточное поступление питательных веществ и отсутствие физической активности играют главную роль в патогенезе саркопении и также оказывают основное влияние на микробиоту кишечника. В свою очередь дисбиоз кишечника может модулировать системное воспаление, синтез белков в мускулатуре, чувствительность к инсулину и энергетический метаболизм. В настоящее время нет данных по составу микробиоты у пациентов, страдающих саркопенией. Однако в настоящем обзоре имеются подтверждения концепции о том, что микробиота кишечника опосредует влияние питания на мышечные клетки (ось «кишечник — мускулатура»).

❖ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ДИЕТА, МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ^[2]

Для средиземноморской диеты характерно высокое потребление овощей, фруктов, бобовых, орехов, семян, цельных зерновых, умеренное потребление рыбы и низкое потребление насыщенных жиров, мяса и молочных продуктов с не более чем умеренным потреблением алкоголя – в первую очередь красного вина. Рацион некоторых людей, живущих в северных странах, напоминает средиземноморскую диету. У людей, применяющих средиземноморскую диету, ниже заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, и такая диета оказывает профилактическое и терапевтическое действие на метаболический синдром, ожирение, диабет 2-го типа, воспалительные заболевания и некоторые виды рака.

Кишечник человека колонизирован более чем тысячей видов микроорганизмов (бактерии, вирусы, многоклеточные эукариотические виды), которые содержат более трех миллионов различных генов (человеческий геном содержит 23 000 генов). Микробиота ферментирует неперевариваемые пищевые волокна и эндогенную слизь кишечника, которая усиливает рост микроорганизмов, вырабатывающих короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат, ацетат).

Дисбиоз связан с локальным воспалением слизистой оболочки кишечника, ухудшением физиологии кишечника и метаболическими заболеваниями. Дисбиоз связан со многими желудочно-кишечными и внекишечными заболеваниями. Имеется, однако, значимая межиндивидуальная вариабельность микробиоты у разных лиц с одинаковым заболеванием, и микробная популяция при различных болезнях является крайне изменчивой.

Исследования на животных показали, что рацион оказывает сильное влияние на микробиом кишечника. Средиземноморская диета содержит сложные углеводы, которые ферментируются здоровой микробиотой, вырабатывая короткоцепочечные жирные кислоты. Средиземноморская диета оказывает благоприятное воздействие на микробиоту и ее метаболический профиль. Есть сообщения о повышении разнообразия микробиоты кишечника даже после умеренного приема красного вина. Средиземноморская диета повышает содержание *Bacteroides* и сокращает численность *Firmicutes*. У лиц с повышенной приверженностью к средиземноморской диете выше концентрация пропионата и бутирата в фекалиях. У людей, потребляющих

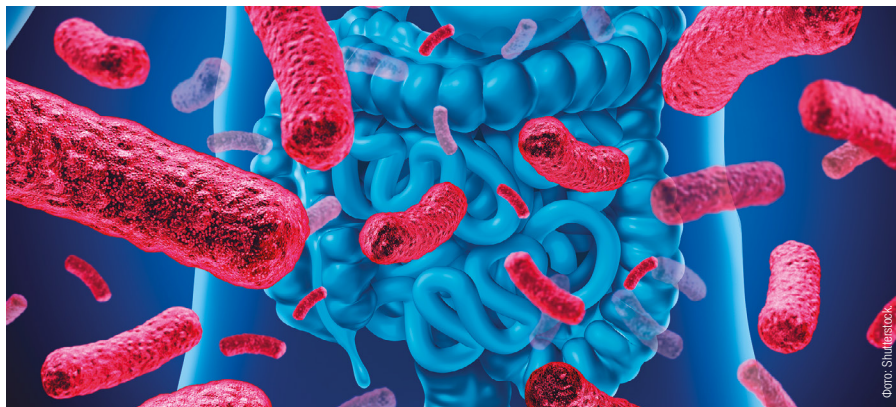


средиземноморский рацион, обнаружено высокое соотношение *Bifidobacteria/Escherichia coli*, которое связано с хорошим кишечным балансом бактерий и здоровьем. Такая диета также повышает содержание *Faecalibacterium prausnitzii*, определенных видов клостридий и способность микробиоты кишечника метаболизировать пищевые полифенолы.

Средиземноморская диета предложена в качестве лечения пациентов с метаболическими заболеваниями (диабет 2-го типа, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени), поскольку она может изменить дисбиоз и нарушения метаболического профиля, которые часто обнаруживаются у таких

пациентов. Однако необходимо больше данных о характере изменений и временным паттернам микробиоты кишечника, связанным со средиземноморской диетой. Нам также необходимо более глубоко изучить механизм, по которому рацион модифицирует микробиоту и влияние дисбиоза на патогенез неинфекционных заболеваний.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Авторы рассмотрели изменения микробиоты кишечника при хронических воспалительных заболеваниях [3]. Хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидные артриты (РА), анкилозирующий спондилоартрит (АС), псориаз/псориатический артрит (Ps/PsA) и системная красная волчанка (СКВ) — основные хронические иммуноопосредованные воспалительные заболевания (IMiD), поражающие в мировом масштабе 5–8 % населения. Факторы окружающей среды инициируют патологический иммунный ответ у генетически предрасположенных индивидуумов. Микробиом кишечника может запустить aberrantные иммунные ответы.

Язвенные колиты и болезнь Крона — два самых часто встречающихся типа ВЗК в западном мире, но их глобальная распространенность растет. ВЗК — хроническое и неизлечимое заболевание с низкой смертностью, которое чаще всего диагностируется в молодом возрасте, что приводит к увеличению распространенности ВЗК. У пациентов с ВЗК повышен риск других иммуноопосредованных заболеваний, таких как Ps, РА, АС и первичный склерозирующий холангит.

У пациентов с ВЗК повышено количество адгезивно-инвазивных *Escherichia coli*, Pasteurellaceae, Veillonellaceae, *Fusobacterium* и *Ruminococcus gnavus*. У пациентов с ВЗК обычно снижено количество *Clostridium* групп IV и XIVa, *Bacteroides*, *Sutterella*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*. Что касается грибов, количество *Saccharomyces cerevisiae* снижено.

Что касается вирусов, у пациентов с ВЗК больше *Caudovirales*.

Как и при ВЗК, у пациентов с рассеянным склерозом содержание *Faecalibacterium* ниже, что подтверждает, что это может быть признаком системного воспаления. РА, возможно, начинается в слизистой оболочке ротовой полости или кишечника, и аутоиммунная реакция на цитруллинированный белок — часто встречающийся феномен. Также имеются данные о снижении *Faecalibacterium* и повышении Actinobacteria у пациентов с ВЗК. Мы не знаем, является ли дисбиоз причиной или следствием РА. Что касается вирусных инфекций, с повышенным риском развития РА связаны парвовирус В 19 и гепатит С. Кроме того, есть данные, что у пациентов с АС, Ps/PsA и СКВ изменен профиль микробиома кишечника.

В кишечнике защитные бактерии повышают уровень полезных метаболитов, таких как бутират и полисахарид А, стимулируя выработку регуляторных Т-клеток. Пониженное содержание таких бактерий типично для иммуноопосредованных заболеваний, приводящих к снижению иммунологической толерантности. Дисбиоз и повышенная кишечная проницаемость могут стимулировать дендритные клетки в слизистой оболочке кишечника, приводя к образованию воспалительных цитокинов. Повышение ксенобиотических метаболитов (например, метана) стимулирует клетки TH 17, которые играют важную роль в патогенезе IMiD. Стимуляция протеаз может вызывать образование аутоантигенов, типичных

для иммуноопосредованных заболеваний. Сокращение количества бактерий, образующих бутират, типично для ВЗК и других иммуноопосредованных заболеваний.

На профиль микробиома кишечника влияет долговременный рацион питания, но отмечены также резкие изменения. Переход с диеты на основе животных продуктов на растительную диету изменяет микробиом кишечника за один день. Отдельные компоненты рациона включают животный, сыровоточный и гороховый белок, высокое/низкое содержание жира, высоконасыщенный/ненасыщенный жир, лактозу, искусственные подсластители, волокна, резистентный крахмал, пробиотики и полифенолы. Средиземноморская и вегетарианская диеты увеличивают разнообразие кишечных бактерий, тогда как западная и безглютеновая диеты могут понизить микробное разнообразие. Пониженное разнообразие бактерий и потеря короткоцепочечных жирных кислот, вырабатываемых бактериями, связаны с ВЗК.

Профили дисбиоза часто встречаются при IMiD, но некоторые подтипы дисбиоза специфичны для определенных заболеваний. Возможно, набор бактериальных метаболитов, вырабатываемых различными микробными сообществами, может участвовать в патогенезе IMiD. Решающим фактором в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний может служить функциональный профиль микробиома.

ВЗК, другие IMiD и метаболические заболевания связаны с западным образом жизни (рацион, повышенный санитарный контроль). Гигиенические методики и использование антибиотиков могут приводить к изменениям микробиома, которые способны вызывать нарушения созревания и функционирования иммунной системы. Пробиотики и антибиотики не являются эффективным лечением ВЗК. Также, лишь треть пациентов с язвенным колитом достигает ремиссии после трансплантации фекальной микробиоты. Авторы пришли к выводу, что дисбиоз может быть не специфичен для ВЗК, но модулировать иммунную систему в целом. Люди могут быть генетически запрограммированы на реакцию различных органов и систем на иммунные изменения, приводящую к различным IMiD.

Ссылки

- 1 • Casati M., Ferri E., Azzoloni D., et al. Gut microbiota and physical frailty through the mediation of sarcopenia. *Exp Gerontol* 2019; 124: 110639.
- 2 • Krznaric Z., Bender D. V., Meštrović T. The Mediterranean diet and its association with selected gut bacteria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019; 22: 401–6.
- 3 • Knox N. C., Forbes J. D., Peterson C.-L., et al. The gut microbiome in inflammatory bowel disease. Lessons learned from other immune-mediated inflammatory diseases. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1051–70.

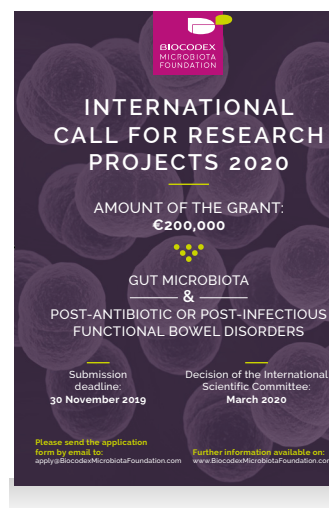
НОВОСТИ

КОНКУРС НАУЧНЫХ ПРОЕКТОВ

❖ ФОНД МИКРОБИОТЫ «БИОКОДЕКС»

Темой международного конкурса научных проектов в 2020 г. будет **«Роль микробиоты в развитии функциональных заболеваний кишечника после лечения антибиотиками или инфекций»**. Последний срок подачи заявок – 30 ноября 2019 г. Сумма гранта составляет €200 000. Если ваше исследование относится к этой области, отзовитесь!

- Посетите веб-сайт www.bmf.biocodex.ru для получения более подробной информации.



ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ИНТЕРНЕТ-СООБЩЕСТВО

❖ ИНСТИТУТ МИКРОБИОТЫ «БИОКОДЕКС»

Тематические выпуски размещены на сайте Института микробиоты «Биокодекс» (www.bmi.biocodex.ru). В этих выпусках всесторонне рассматриваются затронутые темы, будь то хронические воспалительные заболевания кишечника, связь микробиоты кишечника с иммунной защитой, функциональными расстройствами кишечника, или микробиота у детей. Тематические выпуски доступны для скачивания и чтения в цифровом формате. Также на сайте доступны тематические выпуски в разделе для широкой общественности.

- Посетите веб-сайт www.bmi.biocodex.ru для получения более подробной информации.

КОНФЕРЕНЦИИ

❖ «БИОКОДЕКС» УЧАСТВУЕТ В СЛЕДУЮЩИХ КОНФЕРЕНЦИЯХ:



- ❖ APDW, 2019 г.

📅 12–15 ДЕКАБРЯ 2019 г.

📍 КАЛЬКУТТА, ИНДИЯ



- ❖ МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА, 2020 г.

📅 7–8 МАРТА 2020 г.

📍 МАДРИД, ИСПАНИЯ

Редакторы

Д-р Максим Прост (Maxime Prost)

Руководитель отдела по медицинским вопросам, Франция

Камилла Обри (Camille Aubry), доктор наук

Руководитель международного отдела по медицинским вопросам

Редакционный совет

Перрин Хьюгон (Perrine Hugon), доктор наук

Руководитель отдела научных связей

Энн Перетт-Фикая (Anne Perette-Ficaja)

Главный редактор Института микробиоты «Биокодекс»

Обзорная статья

Проф. Йоланда Санз (Yolanda Sanz)

Исследовательский отдел экологии, питания и здоровья; Институт агрохимии и пищевых технологий; Национальный совет по исследованиям (IATA-CSIC), Валенсия, Испания

Раздел «Взрослые»

Проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)

Отделение гастроэнтерологии и питания, больница Сен-Антуан, Париж, Франция

Раздел «Дети»

Проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)

Отделение гастроэнтерологии и питания детской больницы, Тулуза, Франция

Итоги конгресса

Проф. Фернандо Ман (Fernando Man)

Здоровье ЖКТ, Буэнос-Айрес, Аргентина

Проф. Патрик Бонтемс (Patrick Bontems)

Брюссельский свободный университет, Брюссель, Бельгия

Обзор литературы

Проф. Маркку Воутилайнен (Markku Voutilainen)

Медицинский факультет Университета Турку; больница Университета Турку, отделение гастроэнтерологии, Турку, Финляндия

Подготовил

Редактор:

*Джон Либби (John Libbey), Евротекст 127, авеню де ля Републик, 92120 Монфуж – Франция
www.jle.com*



Графический дизайн:

агентство Wellcom

Реализация:

Scriptoria-crea

Фото:

фото обложки: Bifidobacterium breve, Getty images