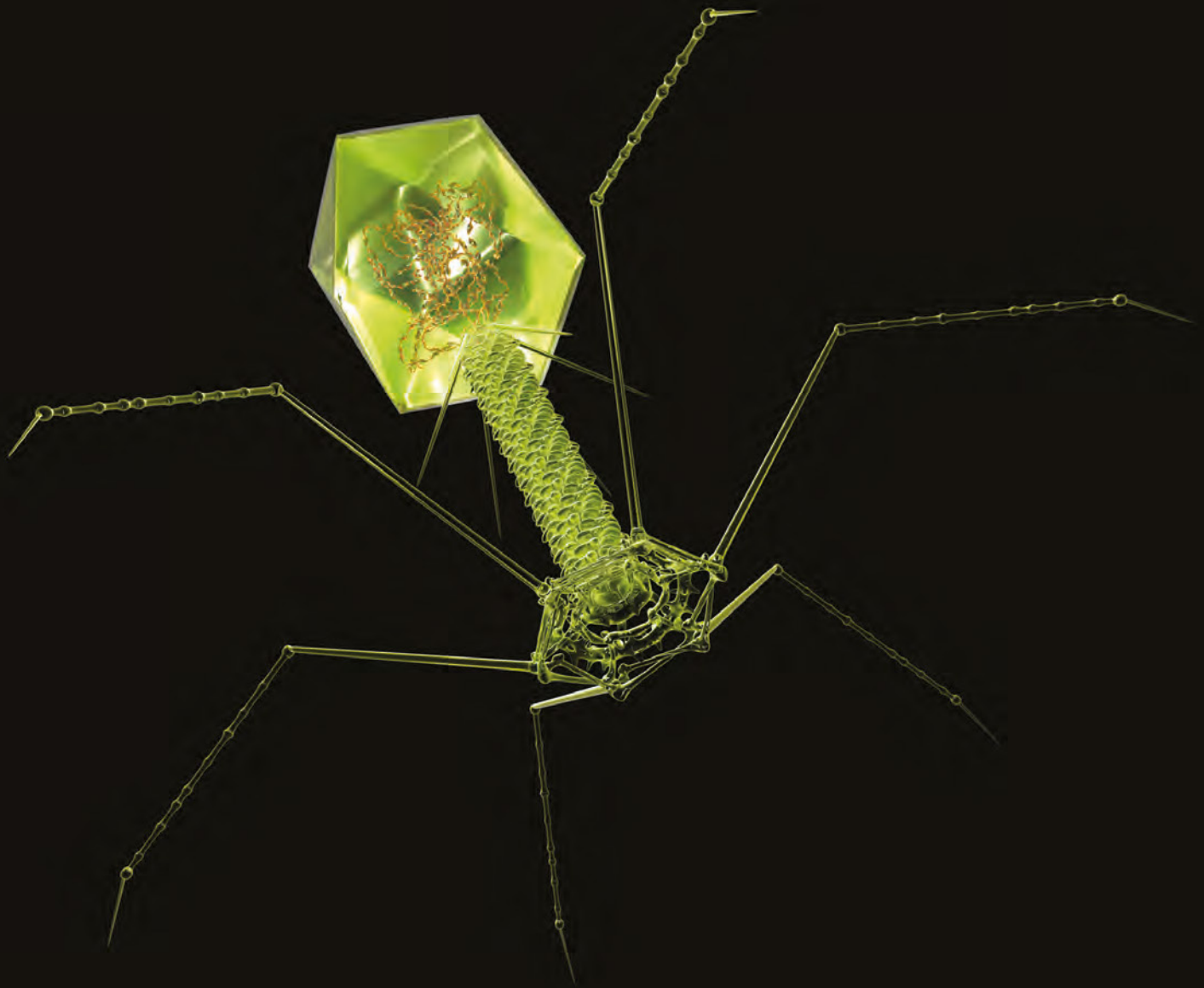


MICROBIOTA

10

ВЕСТНИК КОМПАНИИ «БИОКОДЕКС» | ИЮЛЬ 2020



СОДЕРЖАНИЕ



ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА
И *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

4

РЕЦЕНЗИИ

РАЗДЕЛ ВЗРОСЛЫЕ
РАЗДЕЛ ДЕТИ

8



GUT MICROBIOTA
FOR HEALTH
World Summit 2020



ОБЗОР КОНГРЕССА

ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС GUT
MICROBIOTA FOR HEALTH
2020

12

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

16



НОВОСТИ

КОНКУРС НАУЧНЫХ
ПРОЕКТОВ

19

КОЛОНКА РЕДАКТОРА



**Доктор Максим Прост
(Maxime Prost)**

Директор по медицинским вопросам,
Франция



Камилла Обри (Camille Aubry), PhD

Руководитель международного
департамента по медицинским вопросам

«**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
АНТИБИОТИКОВ ЧАСТО
РАССМАТРИВАЕТСЯ,
КАК ФАКТОР РИСКА
ПРИВОДЯЩИЙ
К ОСЛАБЛЕНИЮ
МИКРОБИОТЫ, НО
КАК, ОКАЗАЛОСЬ НЕ
ТОЛЬКО**».

Уважаемые читатели, *Clostridium difficile*, впервые выделенная в 1935 году учеными Холлом (Hall) и О'Тулом (O'Toole) из фекалий здорового младенца, недавно переименованная в *Clostridioides difficile*, представляет собой кишечную комменсальную бактерию, которая обнаруживается у 5% взрослых и 15-70% детей. Научное название вида *difficile* отражает трудности, с которыми

столкнулись исследователи при выделении и выращивании микроорганизма в культуре. Реклассификация его в *Clostridioides*, состоявшаяся несколько лет назад, также была непростым событием. Научное название рода *Clostridium* было предложено в 1880 году Празмовским на основе типового вида *Clostridium butyricum* и стало собирательным наименованием для большого числа анаэробных спорообразующих грамположительных палочковидных бактерий. Благодаря технологиям секвенирования, филогения рода *Clostridium* была пересмотрена, показав его очень широкое филогенетическое разнообразие и необходимость выделения новых родов. Название *C. difficile*, или *C. diff.*, используется во всем мире, поэтому его радикальное изменение могло бы привести к самым разнообразным последствиям. Название используется в результатах медицинских тестов, в аптечных кодах, эпидемиологических материалах и учебных пособиях, на сайтах и в документации национальных и международных организаций здравоохранения, в фармацевтической и биотехнологической промышленности. Его изменение могло бы оказаться очень дорогим занятием. Именно по этой причине буква «С» была сохранена в начале нового названия семейства *Clostridioides*: *Clostridium*-подобный организм.

Связь между *C. difficile* и развитием псевдомембранозного колита была впервые продемонстрирована в 1978 г. К концу 20-го века частота возникновения инфекций, вызванных *C. difficile*, значительно возросла, и этот микроорганизм стал главным возбудителем внутрибольничных инфекций, которые охватили все отделения больниц, и, по данным CDC, стали угрозой, требующей неотложного внимания. Использование антибиотиков, ослабляющих микробиоту, часто рассматривается как фактор риска, но он оказался не единственным: в исследовании Центра по контролю и профилактике заболеваний (США) 2018 г., обзор которого был опубликован в Вестнике *Микробиоты* за октябрь 2018 г., была показана возможная роль трегалозы, широко используемой пищевой добавки, в увеличении вирулентных свойств некоторых патогенных штаммов *C. difficile*. Предполагается, что некоторые из этих штаммов способны использовать небольшие количества сахара трегалозы в качестве единственного источника углерода для своего метаболизма и развития, тем самым способствуя усилению вирулентности.

В этом выпуске профессор Яниро (Ianiro) подчеркивает важность кишечной микробиоты в патофизиологии и лечении инфекций, вызванных *C. difficile*: некоторые факторы риска, такие как антибиотики широкого спектра действия и ингибиторы протонной помпы, ведут к дисбиозу, поэтому модуляция микробиоты посредством приема пробиотиков или трансплантации фекальной микробиоты является одним из способов профилактики и лечения этой инфекции.

Приятного чтения!

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Инфекция, вызванная *C. difficile* (CDI), в последние годы превратилась в клиническое и социально-экономическое бремя для стран всего мира из-за роста заболеваемости, степени тяжести, смертности и вероятности рецидива. Микробиота кишечника в значительной степени вовлечена в процесс развития CDI по многим причинам. Во-первых, большинство факторов риска, связанных с развитием CDI, включая чрезмерное использование антибиотиков широкого спектра действия или ингибиторов протонной помпы, нарушающих баланс микробиоты кишечника. Более того, специфические модуляторы микробиоты можно использовать в профилактике (специфические пробиотики) или лечении (трансплантация фекальной микробиоты) CDI. В этой статье мы рассмотрим эпидемиологию, факторы риска и одобренные методы лечения CDI с точки зрения микробиоты.



Профессор Жанлука Яниро
(Pr Gianluca Ianiro)

Центр болезней органов пищеварения,
Многопрофильная клиника «A. Gemelli»
IRCCS, Рим, Италия

Clostridioides difficile (*C. difficile*, ранее известный как *Clostridium difficile*) представляет собой грамположительный спорообразующий облигатно анаэробный микроорганизм. Споры позволяют *C. difficile* сохраняться в окружающей среде и передаваться от одного инфицированного организма к другому. При определенных обстоятельствах, таких как дисбиоз, вызванный антибиотиками, споры прорастают в толстой кишке и превращаются в вегетативные формы, что приводит к клиническим проявлениям инфекции, вызванной *Clostridium difficile* (CDI). В фазе инфекции *C. difficile* продуцирует два токсина, энтеротоксин А и цитотоксин В, которые вызывают повреждение колоноцитов и запускают воспалительную реакцию, приводящую к разнообразным клиническим проявлениям, от легкого колита до псевдомембранозного колита и токсического мегаколона [1].

В последние годы CDI стал серьезной проблемой для здравоохранения и экономики большинства стран. Исследования, проведенные в США, показывают, что в 2011 г. заболеваемость CDI со-

ставляла около 453 000 случаев, из которых 29 000 завершились летальным исходом. В Европе на заболеваемость и смертность приходится 124 000 и 3700 случаев соответственно. Рост заболеваемости, продолжительности госпитализации и смертности усугубляет значительное экономическое бремя CDI, на которое приходилось почти 5 миллиардов долларов в 2011 году в США и почти 3,7 миллиарда евро в 2013 году в Европе [2, 3]. Эти цифры показывают, что заболеваемость CDI выросла во всем мире. Причин несколько. Во-первых, более частое использование антибиотиков. Это известный фактор риска развития CDI. Далее, распространение определенных риботипов — в основном вирулентного риботипа 027, но также 017 в Азии, 018 в Италии, 17,621 в странах Восточной Европы, 24,422 в Океании — способствовало отдельным вспышкам CDI. Кроме того, увеличилось количество диагностированных случаев, что можно связать с разработкой высокочувствительных диагностических тестов, таких как ПЦР, и повышением осведомленности о CDI среди медицинских работников.

В целом, основной причиной общего роста заболеваемости CDI является увеличение частоты рецидивов. С 2001 по 2012 год ежегодная частота рецидивов CDI увеличилась почти на 189%, в то время как увеличение общей заболеваемости CDI за тот же период составило почти 43% [2]. Поскольку эффективность антибиотикотерапии рецидивирующей инфекции менее вероятна, чем впервые возникшей, это также ведет к более длительной госпитализации, росту частоты осложнений и смертности.

Несмотря на это увеличение числа диагностированных случаев, большое значение имеет неправильное установление диагноза и гиподиагностика CDI, как это было показано в исследовании EUCLID.

Это предполагает, что значительное число случаев CDI останутся недиагностированными, что увеличит риск распространения болезни.



Известно, что CDI является основной причиной внутрибольничной инфекционной диареи, но последние данные указывают на рост ее частоты за пределами больничных учреждений. На сегодняшний день от 25 до 35% случаев CDI возникают вне больниц. По всей вероятности, они обусловлены несколькими фекально-оральными путями передачи, такими как зоонозные и пищевые инфекции.

Нозокомиальная и внебольничная CDI по-видимому различаются по нескольким характеристикам. Во-первых, пациенты с нозокомиальным заболеванием с большей вероятностью будут иметь тяжелую клиническую картину, в то время как внебольничные пациенты могут переносить болезнь без симптомов, что увеличивает риск распространения CDI. Кроме того, известно, что внебольничная CDI распространяется и среди пациентов, не имеющих стандартных факторов риска.

ФАКТОРЫ РИСКА CDI

Хотя точные патогенетические механизмы развития CDI еще до конца не известны, выявлено несколько факторов риска [4], знание о которых крайне важно, поскольку управление модифицируемыми факторами риска является мерой профилактики CDI. К наиболее значимым факторам риска относятся пожилой возраст, использование антибиотиков, ингибиторов протонной помпы и некоторые другие. (рис. 1).

АНТИБИОТИКИ

Хотя антибиотики по-прежнему остаются незаменимым инструментом в терапевтическом арсенале, важно принимать во внимание их нежелательное воздействие на микробиоту кишечника. Многочисленные данные подтверждают связь между их использованием и развитием заболеваний, связанных с дисбактериозом, включая CDI [5].



Использование системных антибиотиков является наиболее значимым изменяемым фактором риска развития CDI. Здоровая микробиота кишечника может напрямую или косвенно влиять на успешность колонизации толстой кишки *C. difficile*. В принципе, нарушение баланса здоровой кишечной микробиоты антибиотиками широкого спектра действия способно, помимо прочего, приводить и к CDI.

Во-первых, антибиотики часто убивают комменсальные бактерии, которые могут непосредственно подавлять рост *C. difficile*, секретируя ряд бактерицидных веществ, а также конкурируют с патогенами за питательные вещества, например, сиаловую кислоту и сукцинат. Более того, комменсальные бактерии играют косвенную защитную роль через регуляцию обмена желчных кислот.

Недавно была установлена роль *Clostridium scindens* в препятствии колонизации *C. difficile*. Он имеет оперон, индуцируемый желчной кислотой, который способен кодировать дегидроксилирующие ферменты,

превращающие первичные желчные кислоты во вторичные. Первичные желчные кислоты способствуют прорастанию спор *C. difficile*, а вторичные способны тормозить этот процесс [6].

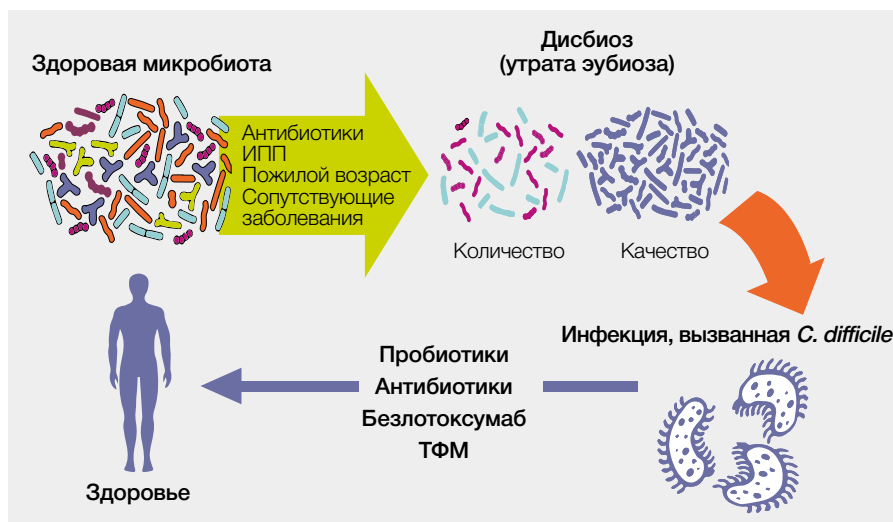
Следствием этого является то, что пациенты с рецидивирующей CDI, как правило, имеют несбалансированный микробный профиль с более высоким относительным количеством патогенных семейств бактерий — например, *Enterobacteriaceae* и *Veillonellaceae* — и меньшим количеством полезных семейств, включая *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae* и *Lachnospiraceae*.

В ряде систематических обзоров (отдельно или с метаанализом), ученые оценивали значимость различных классов антибиотиков для развития CDI. По данным самого раннего метаанализа, проведенного в 1998 году, использование антибиотиков было связано с 6-кратным увеличением риска развития CDI, при этом самый высокий риск наблюдался при использовании фторхинолонов, клиндамицина и цефалоспоринов. Более того, было обнаружено, что использование антибиотиков является независимым предиктором рецидива CDI (относительный риск 1,76). Одним из ключевых факторов предотвращения CDI является подход к применению антибиотиков, поэтому знание о риске развития CDI при применении различных классов антибиотиков имеет первостепенное значение (Таблица 1).

Такие антибиотики как клиндамицин, цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны, триметоприм, сульфаниламиды в 2 раза повышают риск развития CDI у стационарных пациентов. Во внебольничных условиях антибиотики по-разному влияют на риск развития или рецидива CDI, например, при использовании клиндамицина он увеличивается в 8-20 раз, цефалоспорины и фторхинолоны — в 3-5 раз, а макролидов — в 2-3 раза [5].

▼ РИСУНОК 1

Взгляд на CDI с точки зрения микробиоты



▼ ТАБЛИЦА 1

Антибиотики, предрасполагающие к CDI

Часто	Нечасто	Редко
Ампициллин и амоксициллин	Тетрациклины	Парентеральные аминогликозиды
Цефалоспорины	Сульфаниламиды	Бацитрацин
Клиндамицин	Эритромицин	Метронидазол
	Хлорамфеникол	Ванкомицин
	Триметоприм	
	Хинолоны	

ПОДАВЛЕНИЕ СЕКРЕЦИИ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ЖЕЛУДКЕ

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) широко используются во всем мире при некоторых заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, гастрит, хеликобактерную инфекцию (наряду с эрадикационной терапией антибиотиками), язвенную болезнь.

В целом ИПП считаются безопасными препаратами. Однако немало данных указывает, что использование ИПП в значительной степени связано с развитием CDI.

ИПП способны увеличивать риск колонизации *C. difficile* несколькими путями, включая снижение выработки соляной кислоты, что может привести к чрезмерному росту бактерий в тонком кишечнике и дисбиозу, а также повысить уровень солей желчных кислот, способствующих прорастанию спор *C. difficile*. Наконец, не существует четких доказательств того, является ли более кислый желудочный сок более безопасной средой для спор [6].

Клинические доказательства значимой связи между ИПП и CDI основаны на ряде систематических обзоров и метаанализов, в которых сообщается об отношении шансов в диапазоне от 1,26 до 2,34 (от 3 до 67 согласно различным метаанализам).

Большинство этих доказательств непоследовательны и получены в наблюдательных исследованиях, поэтому потенциальные вмешивающиеся факторы, включая применение других лекарственных препаратов и наличие сопутствующих заболеваний, могут снизить ценность этого открытия. Тем не менее связь между использованием ИПП и CDI оставалась значимой даже после стратификации по применению антибиотиков как в когортных исследованиях, так и в исследованиях «случай-контроль».

Обнаружено, что пагубная роль ИПП сильнее по отношению к CDI, возника-

ющих во внебольничных условиях, что в свою очередь свидетельствует о чрезмерном использовании ИПП за пределами лечебных учреждений.

В частности, данные нескольких метаанализов, включающих от 3 до 16 исследований, указывают, что ИПП связаны не только с развитием CDI в целом, но также и с ее рецидивом (отношение шансов 1,52-2,51, хотя определения рецидива значительно различались в различных исследованиях).

ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ

Пожилым возраст — один из наиболее известных факторов риска первичной и рецидивирующей CDI.

Установлено, что CDI намного чаще возникает у взрослых старше 65 лет. В метаанализе 33 исследований возраст старше 65 лет был определен как независимый предиктор рецидива CDI (относительный риск 1,63).

Однако возраст является важным вмешивающимся фактором, так как ряд препаратов, способствующих развитию CDI,

таких как антибиотики или ИПП, чаще применяются в пожилом возрасте. Все больше данных свидетельствует о том, что микробиота пожилых пациентов отличается от нормы с точки зрения снижения микробного разнообразия и увеличения числа условно-патогенных видов, что еще раз подтверждает роль дисбаланса микробиоты в развитии CDI [7].

ДРУГИЕ СОСТОЯНИЯ

Проводились систематические исследования связи между развитием CDI и отдельными сопутствующими заболеваниями, при этом был обнаружен значимо более высокий риск развития CDI при воспалительных заболеваниях кишечника (ОШ 3,72), почечной недостаточности (ОШ 2,64), гематологических злокачественных новообразованиях (ОШ 1,75) и сахарном диабете (ОШ 1,15). Это особенно применимо к CDI, возникающей вне стационара [7].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ CDI

ТРАДИЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ CDI

Традиционно в качестве препаратов первого ряда для лечения CDI применяют метронидазол и ванкомицин, в то время как для лечения рецидивирующего заболевания рекомендован только ванкомицин, в режиме постепенного снижения дозы или пульсовой терапии [8].

В последние годы лечение CDI стало более сложным. В частности, было показано, что метронидазол обеспечивает более низкую частоту излечения, чем ванкомицин, поэтому последний предпочтительнее метронидазола также при первичной инфекции. Ванкомицин также со вре-



Фото: Shutterstock

менем теряет свою эффективность, что приводит к увеличению частоты рецидивов заболевания. Кроме того, появились гипервирулентные штаммы *C. difficile*, особенно риботип 027, который менее чувствителен к стандартной антибактериальной терапии и ассоциируется с более тяжелым клиническим течением [8].

В последние годы было показано, что фидаксомин, антибиотик узкого спектра действия, превосходит ванкомицин в лечении рецидивирующей CDI. Однако его высокая стоимость и недавно показанная меньшая эффективность по сравнению с трансплантацией фекальной микробиоты (ТФМ) в лечении рецидивирующей CDI являются потенциальным препятствием к его широкому использованию [9].

ПРОБИОТИКИ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

В целом пробиотики считаются надежным средством восстановления здоровой микробиоты кишечника после дисбиотического события, например, антибиотикотерапии. Известно, что некоторые пробиотики эффективны при антибиотикоассоциированной диарее (ААД), которая является частым нежелательным явлением при применении антибиотиков [10-12]. По данным метаанализа 21 рандомизированного исследования, *Saccharomyces boulardii* значительно снижал риск развития ААД (отношение рисков: 0,47) [11].

Так как CDI в основном является разновидностью ААД, было проведено исследование эффективности пробиотиков в предотвращении CDI. Недавно в Кокрановской базе данных систематических обзоров появились результаты метаанализа 23 исследований, сообщающие, что пробиотики являются безопасным и эффективным средством предотвращения CDI [13]. В то же время лишь некоторые пробиотики оказались эффективными в плане предотвращения первичной CDI после антибиотикотерапии. В их числе *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus casei*, смесь *L. acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* и смесь *L. acidophilus*, *L. casei* и *L. rhamnosus*. В частности, *S. boulardii* эффективно предотвращал CDI в когорте госпитализированных пациентов пожилого возраста, в том числе позволяя снизить затраты на медицинское обслуживание этих пациентов. Действительно, результаты исследования, проводимого в Канаде, показали, что профилактическое



фото: Shutterstock

использование пробиотиков позволило сэкономить 518 долларов на пациента по сравнению с обычным лечением и снизить риск развития CDI [11]. Однако необходимы дальнейшие более масштабные исследования, чтобы подтвердить роль конкретных пробиотиков в профилактике CDI.



ТФМ — введение кала здоровых доноров в кишечник реципиента для лечения расстройств, в основе которых лежит дисбиоз. На сегодняшний день в ряде систематических обзоров и метаанализов показано, что ТФМ очень эффективна при лечении рецидивирующих форм CDI. Частота излечения составляет около 90%.

Основываясь на этих впечатляющих результатах, научные сообщества включили ТФМ в число вариантов лечения рецидивирующей CDI [14, 15]. Также известно, что ТФМ увеличивает общую выживаемость и сокращает продолжительность госпитализации у пациентов с рецидивирующей CDI [16]. Хотя подходы к ТФМ со временем все больше стандартизируются, этот метод все еще недостаточно распространен. Будущие подходы на основе использования микробиоты, которые будут гарантировать широкое распространение ТФМ, включают использование инкапсулированных форм ФМ и препараты на основе микробиоты.

ВЫВОДЫ

CDI — обременительное заболевание, которое возникает в основном у пациентов с несколькими факторами риска, большинство из которых связано с дисбалансом кишечной микробиоты, включая чрезмерное использование антибиотиков, ингибиторов протонной помпы и пожилой возраст. С микробиологической точки зрения микробный профиль пациентов с CDI характеризуется глубоким нарушением баланса кишечной микробиоты. Показано, что терапевтические модуляторы микробиоты эффективны в предотвращении (некоторые пробиотики, например, штаммы *Lactobacillus* и *S. boulardii*) или лечении (ТФМ) рецидивирующей CDI, открывая путь к реализации терапевтического подхода к лечению этого состояния, основанного на изменении состава микробиоты.

Список литературы

1. Query B, Galperine T, Barbut F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. *BMJ* 2019; 366: 14609. • 2. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, et al. Increasing incidence of multiply recurrent Clostridium difficile infection in the United States. A cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 167: 152-8. • 3. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol* 2014; 22: 406-16. • 4. De Roo AC, Regenbogen SE. Clostridium difficile Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg* 2020; 33: 49-57. • 5. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016; 65: 1906-15. • 6. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 609-20. • 7. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66: 987-94. • 8. Furuya-Kanamori L, Stone JC, et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 132-41. • 9. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2019; 156: 1324-32. • 10. Ianiro G, Murri R, Sciumè GD, et al. Incidence of bloodstream infections, length of hospital stay, and survival in patients with recurrent clostridioides difficile infection treated with fecal microbiota transplantation or antibiotics: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2019; 171: 695-702. • 11. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2019; 68: 2111-21. • 12. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569-80. • 13. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12): CD004827. • 14. Carstensen JW, Chetri M, Schønning K, et al. Use of prophylactic *Saccharomyces boulardii* to prevent Clostridium difficile infection in hospitalized patients: a controlled prospective intervention study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37: 1431-9. • 15. McFarland LV. Probiotics for the primary and secondary prevention of c. difficile infections: a meta-analysis and systematic review. *Antibiotics* 2015; 4: 160-78. • 16. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 793-801.



фото: Shutterstock

РЕЦЕНЗИИ РАЗДЕЛ ВЗРОСЛЫЕ

❖ СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ДИЕТА УЛУЧШАЕТ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ, СНИЖАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ И УКРЕПЛЯЕТ ЗДОРОВЬЕ. ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ NU-AGE

Комментарий к статье Ghosh и соавт. (Ghosh et al. Gut 2020) [1]



**Профессор Гарри Сокол
(Prof. Harry Sokol)**

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

Процесс старения сопровождается ухудшением многих функций организма и воспалительными процессами, что в совокупности приводит к развитию старческой астении. Авторы исследования и другие группы ученых уже доказали, что старческая астения связана с изменениями микробиоты кишечника, особенно в условиях однообразного питания. Средиземноморская диета способствует хорошему самочувствию. В этом исследовании авторы стремились определить, могут ли 12 месяцев средиземноморской диеты изменить микробиоту кишечника, уменьшить проявления старческой астении и улучшить когнитивные функции.

Авторы определяли состав микробиоты кишечника у здоровых или частично астенизированных лиц в 5 европейских странах до и после средиземноморской диеты продолжительностью 1 год, адаптированной для пожилых людей (диета NU-AGE).

Результаты показали, что улучшение обычного режима питания помогает изменить микробиоту кишечника, способствуя таким образом более здоровому старению.

старческой астении. Помимо благотворного влияния на здоровье, соблюдение средиземноморской диеты ассоциируется с положительными изменениями в составе микробиоты кишечника: снижается численность протеобактерий, увеличивается производство короткоцепочечных жирных кислот [КЦЖК]. Однако, как правило, мало пожилых людей придерживается этого типа диеты, многие страдают из-за ограниченного рациона, который приводит к снижению разнообразия кишечной микробиоты. Изменить эту ситуацию непросто. Особенно остро проблема касается людей, живущих в домах престарелых. В предыдущих исследованиях авторы использовали биоинформатический анализ для определения конкретных таксонов микробов, которые постепенно исчезают при переходе от здоровой высоковариативной микробиоты к низковариативной микробиоте астенизированных лиц. В недавнем 6-месячном исследовании различных подходов к диете с участием пожилых людей, получавших 5 пребиотиков (до 20 г/сутки), отмечали изменения со стороны нескольких таксонов микробов, но не общего разнообразия микробиоты или маркеров воспаления. Таким образом авторы пришли к выводу о необходимости более радикального изменения диеты. Целью исследования NU-AGE являлось изучение эффекта соблюдения персонализированной средиземноморской диеты в течение 12 месяцев в когорте из более чем 1200 человек в возрасте от 65 до 79 лет в 5

ЧТО НАМ УЖЕ ИЗВЕСТНО?

Старческая астения, сопровождающая старение, связана с нарушением ряда физиологических систем и хронической активацией врожденного воспалительного иммунного ответа. При старческой астении могут развиваться хронические воспалительные процессы слабой степени активности, нарушение когнитивной функции, саркопения и хронические заболевания, например, сахарный диабет и атеросклероз. Изменение режима питания, например, соблюдение средиземноморской диеты, было предложено

в качестве ключевой терапевтической стратегии борьбы со старческой астенией [2]. Средиземноморская диета подразумевает потребление большего количества овощей, бобовых, фруктов, орехов, оливкового масла, рыбы и меньшего количества красного мяса, молочных продуктов и насыщенных жиров. Соблюдение этого типа диеты связано со снижением смертности и повышением антиоксидантной активности, а также со снижением частоты возникновения некоторых заболеваний и воспалительных состояний. Результаты ряда исследований показали, что соблюдение этой диеты позволяет уменьшить проявления

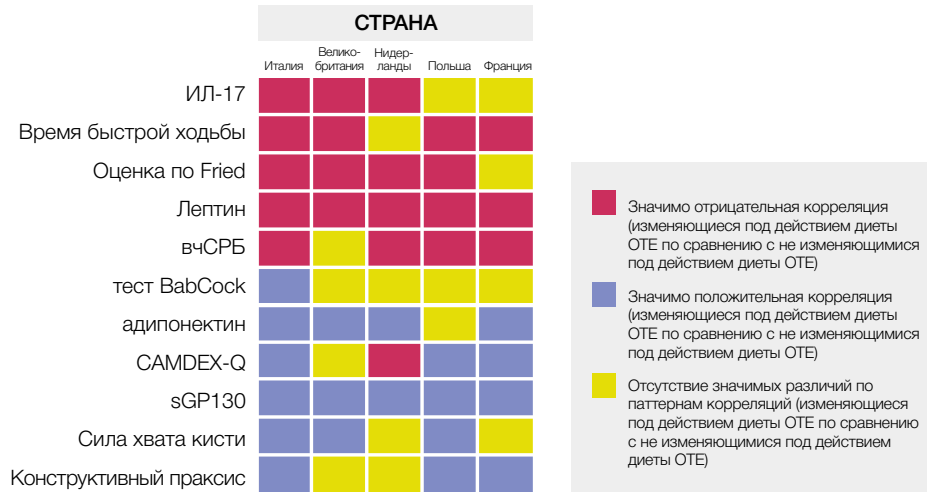


КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Старение связано с ухудшением многочисленных функций и воспалением, приводящим к старческой астении
- Средиземноморская диета способствует увеличению количества бактериальных таксонов, что связано с ослаблением симптомов старческой астении
- Предполагается, что увеличение производства некоторых бактериальных метаболитов, в том числе КЦЖК, обуславливает положительный эффект диеты.

▼ РИСУНОК 1

Связь между количеством таксонов, чувствительных к диете, и тестами, измеряющими выраженность старческой астении, когнитивные функции и воспалительный статус.



европейских странах. Наблюдалась значимая связь между повышением приверженности средиземноморской диете и глобальными когнитивными способностями с улучшением эпизодической памяти [3]. Более того, было показано, что более строгая приверженность снижала скорость потери костной массы у лиц с остеопорозом и улучшала функционирование врожденного иммунитета, артериальное давление и податливость артерий [4-6]. В указанном исследовании авторы анализировали микробиоту кишечника в подгруппе испытуемых.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было проанализировано 612 участников: 289 в группе контроля — 145 мужчин и 144 женщины, и 323 участника на средиземноморской диете — 141 мужчина и 182 женщины. На момент включения в исследование между участниками разных стран наблюдались различия по соблюдаемой диете и характеру микробиоты. Была выявлена связь между соблюдением средиземноморской диеты и особенностями микробиоты кишечника. Среди таксонов, изменяющихся при соблюдении средиземноморской диеты, мы обнаружили очень много таких видов, как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium* и *Roseburia*, большинство из которых ассоциируются с хорошим здоровьем (вклю-

чая производство КЦЖК и противовоспалительное действие). И наоборот, при соблюдении этой диеты часть таксонов истощается, при этом некоторые из них ассоциированы с сахарным диабетом 2 типа, колоректальным раком, циррозом или хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Взятые вместе, эти результаты показывают, что соблюдение средиземноморской диеты может изменить микробиоту и положительно отразиться на здоровье.

И наконец, авторы заметили, что количество таксонов, изменяющихся под действием диеты, отрицательно коррелировало с некоторыми воспалительными маркерами (высокочувствительный СРБ (вЧСРБ) и ИЛ-17), а также с клиническими показателями, связанными со старческой астенией (оценка по Fried, время быстрой ходьбы). Напротив, численность этих таксонов положительно коррелировала с улучшением когнитивной функции (конструктивный праксис, тест VabCock), снижением астении (сила хвата кисти) и двумя противовоспалительными маркерами (адипонектин и sGP130). Для таксонов, не изменяющихся под действием диеты, отмечалась противоположная тенденция (Рисунок 1). Результаты анализа предполагаемых профилей микробных метаболитов показали, что изменение микробиоты в зависимости от диеты ассоциировалось

с увеличением производства короткоцепочечных/разветвленных жирных кислот и снижением производства вторичных желчных кислот, пара-крезолов, этанола и диоксида углерода.

ЧТО ЭТО ЗНАЧИТ НА ПРАКТИКЕ?

Эти результаты подтверждают, что диета является эффективным средством улучшения здоровья за счет изменения микробиоты кишечника. Конечно, мы можем рекомендовать пожилым людям придерживаться средиземноморской диеты, но осуществимость этого в долгосрочной перспективе сомнительна. В исследовании были выявлены бактерии, связанные с положительным влиянием средиземноморской диеты, в результате оно послужило основой для последующего использования этих бактерий в форме пробиотиков нового поколения. Этот подход еще предстоит исследовать более полно.

ВЫВОДЫ

В этом исследовании подчеркивается сложная связь между диетой, микробиотой кишечника и здоровьем. Полученные результаты предполагают, что положительное влияние средиземноморской диеты на здоровье пожилых людей связано с изменением микробиоты кишечника.

Список литературы

1. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020 [Epub ahead of print].
2. An R, Wilms E, Masclee AAM, et al. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut* 2018 ; 67 : 2213-22.
3. Marseglia A, Xu W, Fratiglioni L, et al. Effect of the NU-AGE diet on cognitive functioning in older adults: a randomized controlled trial. *Front Physiol* 2018 ; 9 : 349.
4. Jennings A, Cashman KD, Gillings R, et al. A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-year randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018 ; 108 : 633-40.
5. Majjo M, Ivory K, Clements SJ, et al. One-year consumption of a Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 supplements induced small scale but extensive changes of immune cell phenotype, co-receptor expression and innate immune responses in healthy elderly subjects: results from the United Kingdom arm of the NU-AGE trial. *Front Physiol* 2018 ; 9 : 997.
6. Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, et al. Mediterranean-style diet improves systolic blood pressure and arterial stiffness in older adults. *Hypertension* 2019 ; 73 : 578-86.



Photo: Shutterstock

РЕЦЕНЗИИ РАЗДЕЛ ДЕТИ



Профессор Эммануэль Мас
(Prof. Emmanuel Mas)

Отделение гастроэнтерологии и
питания, Детская больница, Тулуза,
Франция

МЕТАГЕНОМИКА ФЕКАЛЬНОГО ВИРОМА: КУМУЛЯТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА ПРИНИМАЕМОГО ГЛЮТЕНА И ЭНТЕРОВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ЦЕЛИАКИИ У ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ ДЕТЕЙ. ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ TEDDY

*Комментарий к оригинальной статье Линдфорс
и соавт. (Lindfors et al. Gut 2019) [1]*

Повышенное потребление глютена, частые желудочно-кишечные инфекции и аденовирус, энтеровирус, ротавирус и реовирус — все эти факторы были предложены в качестве средовых триггеров целиакии. Однако неизвестно, существует ли связь между количеством потребляемого глютена, действием вирусов и развитием целиакии. Авторы этого исследования поставили цель определить, являются ли вирусные инфекции сами по себе или в сочетании с потреблением глютена факторами риска целиакии у генетически предрасположенных детей. Был сделан вывод, что частые энтеровирусные инфекции в возрасте от 1 до 2 лет действительно связаны с повышенным риском развития целиакии, что указывает на кумулятивный эффект взаимодействия между энтеровирусами и повышенным потреблением глютена.

ЧТО НАМ УЖЕ ИЗВЕСТНО?

Целиакия — аутоиммунное заболевание, которое возникает у генетически предрасположенных людей с генотипом HLA DQ2 и/или DQ8 и характеризуется атрофией ворсинок и инфильтрацией эпителия тонкой кишки лимфоцитами. Глютен, присутствующий в рационе, вызывает аутоиммунный ответ, направленный против тканевой трансглутаминазы. Появление антител к трансглутаминазе указывает на наличие целиакии.

Рост числа аутоиммунных заболеваний вызывает подозрение, что факторы окружающей среды могут играть роль в их патогенезе. Данные наблюдательных исследований показывают, что вирусные инфекции могут вызывать потерю толерантности к глютену пищи и развитию целиакии.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Это исследование случай-контроль внутри когортного исследования TEDDY (средовые детерминанты сахарного диабета у детей) включало 8676 детей в возрасте до 4,5 месяцев, которых наблюдали до возраста 15 лет. Основная цель исследования состояла в определении генетических и средовых факторов, связанных с развитием сахарного диабета 1 типа и целиакии. После формирования пар, подобранных по семейному анамнезу сахарного диабета 1 типа, полу и месту включения в исследование, в окончательный анализ вошли 83 пары (ребенок с предрасположенностью (случай) и контроль), для которых были доступны данные по составу фекального виroma после включения в рацион глютена. Из этих пар 16 имели семейный анамнез сахарного диабета 1 типа. В ходе последующего наблюдения у 28 детей с аутоиммунным статусом развилась целиакия.

У детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет каждый месяц собирали образцы стула и проводили тесты на наличие энтеровируса, аденовируса, астровируса, норовируса, реовируса и ротавируса. Каждые 3 месяца родители детей заполняли опросник по питанию, использовавшийся для сбора информации о грудном вскармливании и возрасте введения в рацион продуктов, содержащих глютен. Ведение дневника приема пищи позволило рассчитать количество глютена, потребленного за 6, 9, 12, 18 и 24 месяца.

▼ ТАБЛИЦА 1

Суммарная вирусная нагрузка в образцах стула у детей в возрасте от 1 до 2 лет.

Полные данные анализа образцов стула были доступны для 72 пар детей. Количество случаев и контролей соответствовало количеству детей, у которых в стуле обнаруживалась хотя бы одна вирусная последовательность.

Вирус/серотип	ОШ (95% ДИ)	значение <i>p</i>	Положительные случаи (n)	Положительный контроль (n)
Все вирусы	1,60 (1,12–2,29)	0,01	59	58
HEV	2,56 (1,19–5,51)	0,02	31	16
HEV A	2,10 (0,67–6,60)	0,2	13	8
CVA	2,53 (0,73–8,78)	0,15	7	5
HEV B	2,64 (0,84–8,36)	0,1	15	7
CVB	6,00 (1,27–28,46)	0,02	16	6
Эховирус	2,27 (0,68–7,61)	0,18	11	6
HAдV	1,41 (0,99–2,02)	0,05	52	55
HAдV A	5,11 (0,71–36,63)	0,1	9	1
HAдV B	6,12 (0,55–67,70)	0,14	4	1
HAдV C	1,74 (0,82–3,70)	0,15	19	17
HAдV F	1,09 (0,23–5,11)	0,91	7	7
Астровирус	0,70 (0,29–1,68)	0,42	13	18
Норовирус	1,04 (0,42–2,62)	0,93	10	11
Реовирус	НП	НП	1	0
Ротавирус	НП	НП	0	0

CVA, вирус Коксаки А; CVB, вирус Коксаки В; HAдV, аденовирус человека; HEV, энтеровирус человека; НП, не применимо



КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Факторы окружающей среды играют определенную роль в развитии целиакии.
- Контакт с энтеровирусом является фактором риска образования антител к трансглутаминазе у детей с наличием HLA DQ2 и/или DQ8.
- Этот риск возрастает при потреблении большого количества глютена.

Доля образцов кала, содержащих любой из вирусов, колебалась от 22 до 50% без каких-либо возрастных пиков. Для энтеровирусов этот показатель составлял от 0 до 21% через 6 месяцев. В период от 1 до 2 лет энтеровирусы были обнаружены у 31 ребенка по сравнению с 16 в группе контроля (табл. 1). Суммарное количество образцов кала, содержащих какой-либо вирус, ассоциировалось с повышенным риском целиакии (ОШ 1,60; *p* = 0,01), причем для энтеровирусов эта ассоциация была наиболее сильной (ОШ 2,56; *p* = 0,02).

Риск целиакии не увеличивался при вирусных инфекциях, развившихся после возраста введения в рацион глютена, если грудное вскармливание все еще продолжалось. Напротив, после прекращения кормления грудью в образцах стула, собранных в возрасте от 1 до 2 лет после введения глютена, и суммарное число обнаруженных вирусов (ОШ 1,41; *p* = 0,05) и количество энтеровирусов (ОШ 2,47; *p* = 0,03) ассоциировались с риском целиакии. Между обнаружением энтеровируса в период между 1 и 2 годами и количеством глютена, потребленного до возраста 2 лет, существует значимая связь с риском развития целиакии (*p* = 0,03). Предполагается, что этот показатель растет по мере увеличения потребления глютена (Рисунок 1).

ЧТО ЭТО ЗНАЧИТ НА ПРАКТИКЕ?

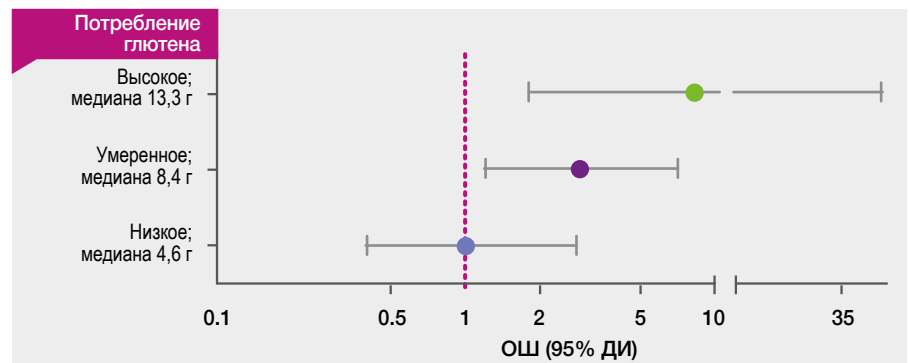
Результаты этого исследования указывают на важность профилактики целиакии у детей из группы риска. Этого можно достичь путем тщательного контроля количества потребляемого глютена, в особенности, если ребенок перенес энтеровирусную инфекцию в период, когда он больше не находится на грудном вскармливании.

ВЫВОДЫ

Существует связь между энтеровирусными инфекциями желудочно-кишечного тракта и риском развития целиакии у детей из группы генетического риска. Этот риск увеличивается по мере поступления в организм большего количества глютена.

▼ РИСУНОК 1

Связь между энтеровирусными инфекциями в возрасте от 1 до 2 лет и риском целиакии (стратификация по суммарному потреблению глютена в возрасте до 2 лет).



Список литературы

1. Lindfors K, Lin J, Lee HS, Hyö ty H, et al; the TEDDY Study Group. Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut* 2019 [Epub ahead of print].

GUT MICROBIOTA FOR HEALTH

World Summit 2020



ОБЗОР КОНГРЕССА



**Профессор Кристин Вербеке
(Prof. Kristin Verbeke)**

Лаборатория изучения процессов пищеварения и абсорбции, Центр трансляционных исследований желудочно-кишечных заболеваний (TARGID), Отделение клинической и экспериментальной медицины, Лёвен, Бельгия

❖ ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС GUT MICROBIOTA FOR HEALTH 2020



МАРТ 2020 Г.



МАДРИД, ИСПАНИЯ

В этом году Всемирный конгресс «GUT MICROBIOTA FOR HEALTH» прошел в Мадриде в особых условиях в связи с эпидемией Covid-19. Поскольку многие участники физически не могли присутствовать на заседании, данный обзор является несколько более обстоятельным, чем стандартные обзоры, которые мы печатаем в Вестнике Микробиоты.

9-й съезд Конгресса был посвящен различным вопросам, связанным с микробиотой, включая диетические и прочие факторы, формирующие микробиоту кишечника, а также влияние микробиоты на функции головного мозга и иммунной системы.

Во вводной программной лекции Колин Хилл (Colin Hill) (Корк, Ирландия) подчеркнул некоторые препятствия к клиническому применению результатов исследования микробиома. Он призвал принять



коррелировали с изменениями метаболических показателей.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Как подчеркнула Ринсе К. Веерсма (Rinse K. Weersma) (Гронинген, Нидерланды), лекарственные препараты взаимодействуют с кишечной микробиотой различными путями. Некоторые препараты, например, ингибиторы протонной помпы (ИПП), влияют на состав и функциональную активность микробиоты, а более высокий уровень pH в кишечнике на фоне приема ИПП приводит к «орализации» кишечной микробиоты, так как у бактерий из полости рта появляется возможность проникнуть глубже в желудочно-кишечный тракт. Принимаемый внутрь противодиабетический препарат метформин также влияет на состав микробиоты кишечника за счет увеличения количества *Akkermansia muciniphila* и продукции КЦЖК, которые усиливают его антигипергликемический эффект. Иммуноотрапелитические препараты не влияют напрямую на микробиом, но поскольку микробиом участвует в иммунном гомеостазе, он косвенно определяет ответ на эти противоопухолевые препараты. Более того, микробиота изменяет активность препаратов путем их активации или инактивации, а также влияния на токсичность. Например, преобразование леводопы микробиотой кишечника делает его менее биодоступным для мозга, что может частично объяснить различные реакции пациентов на этот препарат. Чтобы стать активным, пролекарству сульфасалазину в толстой кишке необходимо расщепиться под действием бактериальных азоредуктаз до 5-АСК и сульфапиридина,

согласованные определения и использовать точные формулировки. Мы видим нашу цель в том, чтобы сделать науку о микробиоме более точной и чаще использовать такой показатель, как фактическое количество бактерий, а не только их относительное содержание и доли.

Кроме того, он отметил, что выбор методологии, такой как биологическое или компьютерное (*in silico*) моделирование, существенно влияет на результат.

Например, фекальный микробиом представляет собой лишь нечеткую приблизительную картину кишечного микробиома, время прохождения каловых масс через кишечник влияет на его состав, а перейти от методов *in silico* к методам *in vivo* не всегда просто. Исследования микробиома должны быть наукой, где применяются самые высокие стандарты и нет места убеждениям.

ДИЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ФОРМИРУЮЩИЕ МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА

Результаты предыдущих поперечных исследований показали, что состав фекальной микробиоты зависит от режима питания. В частности, те, кто придерживаются растительной диеты, имеют более разнообразную микробиоту с более высокой долей бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) по сравнению с приверженцами диеты западного типа с высоким содержанием рафинированных углеводов и жиров. Переход от стандартной американской диеты к растительной диете изменил микробиоту и заметно улучшил метаболические процессы у пациентов с ожирением, как сообщила Хана Кахлеова (Hana Kahleova) (Вашингтон, округ Колумбия, США). Участники,

которые придерживались растительной диеты в течение 16 недель, похудели на 5,8 кг, из которых около 2/3 приходилось на жир. У них повысилась чувствительность к инсулину по сравнению с контрольной группой, которая не меняла своего рациона. У пациентов, находящихся на веганской диете, отмечалось увеличение содержания в кале представителей рода *Bacteroidetes* и *Faecalibacterium prausnitzii*, в то время как содержание *Bacteroides fragilis* уменьшилось на обеих диетах, но в меньшей степени – на веганской. Кроме того, изменения в бактериальном составе



фото: Shutterstock



Фото: Shutterstock

тогда как сердечный гликозид дигоксин инактивируется микробами. Наконец, превращение перорального противовирусного препарата бривудина в бромовинилурацил под влиянием микрофлоры влияет на его токсичность.

Атанасиос Типас (Athanasios Typas) (Гейдельберг, Германия) подчеркнул, что неантибиотические препараты также оказывают сильное влияние на микробиоту. Результаты проверки 1200 различных лекарственных препаратов в условиях *in vitro* на 40 репрезентативных штаммах кишечных бактерий показали, что по крайней мере четверть неантибиотических препаратов, воздействующих на молекулярные мишени человека, ингибируют как минимум один штамм бактерий [1]. Это ингибирование *in vitro* отражалось в побочных эффектах препаратов у человека и подтверждало существующие данные клинических исследований, указывающие на актуальность стратегии скрининга. Примечательно, что чувствительность кишечных бактериальных штаммов к лекарственным препаратам и антибиотикам, нацеленным на молекулярные мишени человека, существенно перекрывается, что объясняется тем, что для обеих групп препаратов используются одни и те же насосы, переносчики и механизмы детоксикации. Эти результаты предполагают, что полипрагмазия может

быть одним из ведущих факторов развития устойчивости к антибиотикам.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ОСИ «КИШЕЧНИК-МОЗГ»

За последние 30 лет в терапии психических заболеваний был достигнут очень небольшой прогресс. Джон Крайан (John Cryan) (Корк, Ирландия) утверждает, что мы находимся на начальных этапах понимания того, что микробиота кишечника может стать новой мишенью для улучшения здоровья головного мозга, поскольку она влияет на здоровье мозга на разных этапах жизни. Показано, что способ родоразрешения влияет на микробиоту кишечника и может быть связан с нарушениями нервно-психического развития [2]. Мыши, рожденные с помощью кесарева сечения, демонстрируют повышенную стрессовую реакцию, тревожность и отклонения социального поведения. Однако эти эффекты можно обратить вспять, воздействуя на микробиоту кишечника. Тот факт, что у здоровых мышей также наблюдается несоответствующее возрасту развитие мозга, проявляющееся, например, нарушением памяти, усилением висцеральной боли и отклонениями социального поведения, подтверждает важную роль микробиоты

желудочно-кишечного тракта. Кроме того, в раннем пубертатном периоде мозг чувствителен к микробным сигналам. Мыши, получавшие в пубертатном периоде пищу с высоким содержанием жиров, имели стойкие различия в составе кишечной микробиоты во взрослом возрасте одновременно с различиями в экспрессии генов, связанных с нейровоспалением или нейротрансмиттерной передачей, хотя и не демонстрировали явных поведенческих аномалий [3]. У старых мышей-самцов изменения микробиоты к профилю, ассоциированному с воспалительными заболеваниями, ассоциировались с повышенной проницаемостью кишечника, периферическим воспалением, изменениями поведения, нарушениями пространственной памяти и повышенной тревожностью.

Серотонин, известный как «гормон счастья», на самом деле выполняет гораздо более сложные биологические функции. Он участвует в регуляции плотности костной ткани, функций нервной, свертывающей и пищеварительной систем, что делает его привлекательной мишенью препаратов, направленных на улучшение здоровья. Подавляющее большинство серотонина находится в тканях желудочно-кишечного тракта. Джонатан Линч (Jonathan Lynch) (Лос-Анджелес, США) указал, что микробиота кишечника является ключевым регулятором выработки серотонина организмом. В частности, местные спорообразующие бактерии способствуют биосинтезу серотонина за счет производства растворимых метаболитов, которые напрямую передают сигнал клеткам толстой кишки. Этот бактериально-опосредованный серотонин регулирует моторику желудочно-кишечного тракта и функцию тромбоцитов у мышей [4]. Кроме того, концентрация серотонина в просвете кишечника также модулирует бактериальную колонизацию кишечника. Относительная численность спорообразующих бактерий, в частности *Turicibacter*

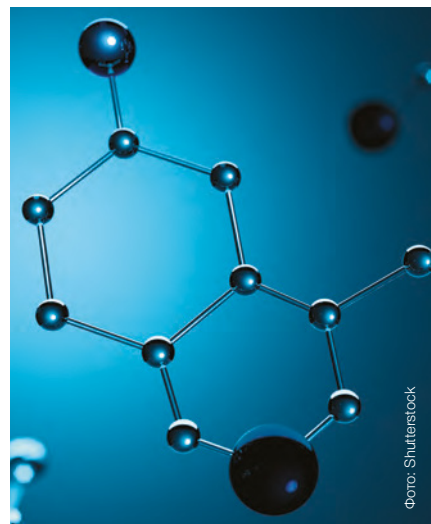


Фото: Shutterstock

sanguinis, увеличивается при повышении уровня серотонина в просвете кишечника. *T. sanguinis* экспрессирует рецептор, гомологичный переносчику серотонина SERT млекопитающих, который позволяет импортировать серотонин, что приводит к активации экспрессии факторов споруляции и мембранных переносчиков. Эти эффекты блокируются флуоксетином, ингибитором обратного захвата серотонина.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И ИММУННАЯ СИСТЕМА

Новорожденные младенцы приобретают микробы при рождении в результате вертикальной передачи от матери. Предполагается, что послеродовая колонизация является основным стимулом для развития и созревания иммунной системы. Кэти Маккой (Kathy McCoey) (Калгари, Канада), используя мышиную модель микробной колонизации, показала, что уже во время беременности микробиота кишечника матери определяет функцию иммунной

системы потомства. У детенышей без микробов, рожденных от самок, которые были временно колонизированы, наблюдали повышение содержания клеток врожденного иммунитета в кишечнике, повышение экспрессии генов, кодирующих эпителиальные антибактериальные пептиды, и метаболизма микробных молекул по сравнению с детенышами, рожденными от здоровых самок [5]. Это опосредованное материнской микробиотой формирование иммунной системы требует материнских антител, которые передаются потомству во время беременности и с молоком. Кроме того, микробиота кишечника матери защищает детенышей от чрезмерного воспаления. Введение ЛПС вызвало выраженный воспалительный ответ у детенышей, рожденных от здоровых самок, тогда как у детенышей, рожденных от колонизированных самок, этот ответ притуплялся.

Период между рождением и отлучением от груди, то есть тогда, когда происходит введение более разнообразной диеты,

важен для онтогенеза иммунной системы, как подчеркнул Жерар Эберл (Gérard Eberl) (Париж, Франция). Увеличение разнообразия микробиоты кишечника, которое происходит при отлучении от груди, вызывает сильный иммунный ответ, связанный с индукцией регуляторных Т-клеток [6]. Воздействие микробов на мышей перед отъемом приводит к нормальной иммунной реакции. Реакция не возникает, когда мыши подвергаются воздействию микробов только после отъема, что указывает на то, что иммунная система должна подвергаться воздействию микробов в определенное временное окно. Патологический импринтинг приводит к повышенной восприимчивости к иммунным заболеваниям в более позднем возрасте. Как иммунная система запоминает это, требует дальнейшего изучения. В литературе есть указания на эпигенетические механизмы регуляции генов иммунитета и импринтинг экспрессии генов в миелоидных или стромальных клетках. Скорее всего, это применимо к различным клеткам, что необходимо исследовать дополнительно.



фото: Shutterstock

Список литературы

1. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M *et al.* Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018; 555 : 623-8.
2. Moya-Pérez A, Luczynski P, Renes IB, *et al.* Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis. *Nutrition rev* 2017; 75: 225-40.
3. F lling C, Lach G, Bastiaanssen TFS *et al.* Adolescent dietary manipulations differentially affect gut microbiota composition and amygdala neuroimmune gene expression in male mice in adulthood. *Brain Behav Immun* 2020 [Epub ahead of print].
4. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, *et al.* Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161, 264-76.
5. Gomez de Ag ero M, Ganal-Vonarburg SC, Fuhrer T, *et al.* The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 2016; 351, 1296-302.
6. Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, *et al.* A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity* 2019; 50: 1276-1288.e1275.

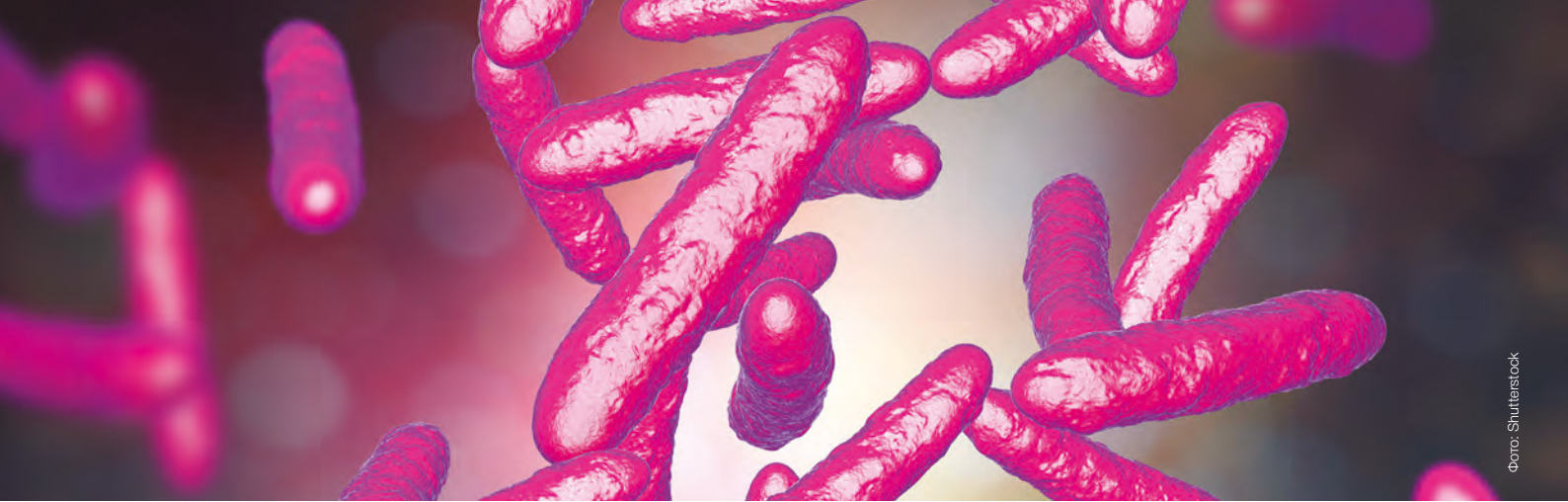


Фото: Shutterstock

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



Профессор Маркку Воутилайнен (Pr Markku Voutilainen)
Медицинский факультет Университета Турку; Университетская больница Турку; отделение гастроэнтерологии, Турку, Финляндия

ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА

❖ СОСТАВ МИКРОБИОМА ВЛАГАЛИЩА ПОЗВОЛЯЕТ ПРЕДСКАЗАТЬ ТЯЖЕСТЬ ЭНДОМЕТРИОЗА

Перротта А.Р., Боррелли GM, Мартинс СО, и др. Микробиом влагалища как инструмент прогнозирования стадии (rASRM) эндометриоза: пилотное исследование. (Perrotta AR, Borrelli GM, Martins CO, *et al.* The vaginal microbiome as a tool to predict rASRM stage of disease in endometriosis: a pilot study. *Reprod Sci.* 2020. *Reprod Sci.* 2020.)

Могут ли микробиомы кишечника и влагалища предсказать стадию эндометриоза? В этом исследовании не было обнаружено различий между микробиомами пациенток и здоровых добровольцев в фолликулярной и менструальной фазах менструального цикла. На индивидуальном уровне распределение типов микроорганизмов значительно различалось между двумя фазами цикла. Операционные таксономические единицы (OTE) рода *Anaerococcus* (особенно *A. lactolyticus* и *A. degenerii*) значительно различались между стадиями заболевания 1-2 и 3-4 (rASRN – пересмотренная классификация Американского общества репродуктивной медицины). Авторы пришли к выводу, что вагинальная микробиота может предсказать стадию заболевания.

❖ ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Пуромолеи С, Бразегари А, Фаршбаф-Халили А, и др. Противоопухолевое действие бактерий при раке шейки матки: молекулярные аспекты и терапевтическое значение. (Pourmollaei S, Barzegari A, Farshbaf-Khalili A, *et al.* Anticancer effect of bacteria on cervical cancer: molecular aspects and therapeutic implications. *Life Sci* 2020.)

Дисбиоз влагалища может играть роль в развитии, прогрессировании и стабилизации рака шейки матки (РШМ), но неясно, является ли эта связь причинной или корреляционной. Чтобы выяснить, обладают ли цервикально-вагинальные бактерии противоопухолевыми свойствами, в этой статье обсуждалось использование микроорганизмов в лечении злокачественных опухолей (особенно РШМ) в аспекте применения пробиотиков, иммунотерапии на основе бактерий, бактериальных токсинов и спор, векторов в генной терапии и ингибиторов ангиогенеза в опухоли. Некоторые бактерии подавляют рост РШМ, активируя NK-клетки и созревание дендритных клеток. К другим механизмам можно отнести производство цитотоксических соединений, регуляцию дифференцировки иммунных клеток и ингибирование миграции опухолевых клеток. Кроме того, генетически модифицированные бактерии могут стать эффективным средством лечения РШМ в будущем. Для изучения этого вопроса необходимы исследования с большими объемами выборки.



Фото: Shutterstock

МИКРОБИОТА КОЖИ

❖ МИКРОБИОТА СЕКРЕТА МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ

Сузуки Т, Сутани Т, Накаи Х, и др. Микробиом секрета мейбомиевых желез и глазной поверхности у здоровых людей. (Suzuki T, Sutani T, Nakai H, *et al.* The microbiome of the meibum and ocular surface in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020.)

Секрет мейбомиевых желез предотвращает испарение слезной пленки глаза, поддерживает гомеостаз глазной поверхности и имеет собственную микробиоту. Меняется ли эта микробиота с возрастом?

Результаты этого исследования показывают, что кожа век молодых людей характеризуется низким разнообразием микроорганизмов (индекс Шеннона), среди которых доминируют *Probionibacterium* *acnes* и *Staphylococcus epidermidis*. Микробиота секрета мейбомиевых желез и конъюнктивного мешка отличалась от микробиоты кожи и характеризовалась высоким индексом разнообразия, т.е. присутствием большого количества видов бактерий.

На коже век пожилых людей преобладали *Corynebacterium* *sp.* и *Neisseriaceae*, а индекс Шеннона был значимо ниже на внутренней поверхности век и в конъюнктивном мешке.

Авторы пришли к выводу, что микробиом секрета мейбомиевых желез действительно изменяется с возрастом как у мужчин, так и у женщин.



❖ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОМА ПРИ СТАРЕНИИ

Хуанг С., Хайминен Н., Карриери А.П., и др. Микробиом кожи, полости рта и кишечника человека предсказывают биологический возраст. (Huang S, Haiminen N, Carrieri AP, *et al.* Human skin, oral, and gut microbiomes predict chronological age. *mSystems* 2020.)

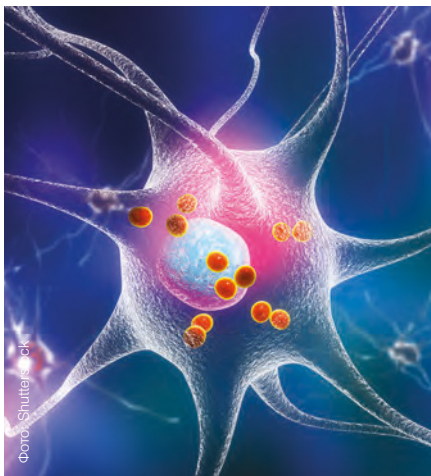
Мы знаем, что микробиом кишечника, кожи и полости рта меняется с возрастом. Какой из них лучше всего предсказывает старение? Авторы оценили разнообразие микробиома почти в 9000 образцов кожи, слюны и кишечника здоровых людей по данным 10 исследований.

Таксоны, преобладающие у людей в возрасте от 18 до 30 лет, как правило более многочисленны и распространены, чем у людей старше 60 лет. Процесс старения может быть связан с утратой ключевых таксонов. По сравнению с микробиомом кишечника и полости рта, кожный микробиом оказался лучшим показателем возраста (в среднем 3,8 года ± 0,45 СОТ). Авторы определили роды и семейства, включая анаэробные бактерии *Mycoplasma*, *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, которые отрицательно коррелировали с возрастом. Эти изменения микробиома могут быть вызваны возрастными изменениями физиологии кожи, такими как снижение выработки кожного сала, повышенная сухость, и иммунными реакциями организма.



Фото: Shutterstock

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА



❖ **BACILLUS SUBTILIS И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА**

Гойя МЭ, Сюэ Ф., Сампедро-Торрес-Кеведо С, и др. Пробиотик *Bacillus subtilis* защищает от агрегации α -синуклеина в *C. Elegans*. (Goya ME, Xue F, Sampetro-Torres-Quevedo C, et al. Probiotic *Bacillus subtilis* protects against α -synuclein aggregation in *C. Elegans*. *Cell Rep* 2020.)

Чтобы лучше понять влияние кишечной микробиоты на прогрессирование/тяжесть болезни Паркинсона (БП) и агрегацию α -синуклеина (α -син) в тельцах Леви, авторы смоделировали заболевание у нематод *Caenorhabditis elegans*. Они отметили, что как споры, так и вегетативные клетки штамма *Bacillus subtilis* индуцировали образование биопленки в кишечнике червя и высвобождение бактериальных метаболитов. Таким образом, защитные пути, такие как метаболизм сфинголипидов, регулируются различными путями. Удаление предварительно сформированных агрегатов α -син и ингибирование агрегации α -син наблюдали как у молодых, так и у старых животных. С точки зрения авторов, при лечении БП следует рассмотреть возможность применения этого штамма в качестве пищевой добавки.

❖ **ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ИММУНОТЕРАПИЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Иглесиас-Сантамария А. Влияние антибиотиков и других сопутствующих лекарственных препаратов на эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с распространенными злокачественными опухолями. (Iglesias-Santamaria A. Impact of antibiotic use and other concomitant medications on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *Clin Transl Oncol* 2020.)

Микробиота кишечника может влиять на эффективность и токсичность противоопухолевой терапии. Согласно полученным данным, она значительно меняет ответ на лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ). В исследовании оценивали влияние антибиотиков, ингибиторов протонной помпы (ИПП), стероидов и опиоидов на терапевтический ответ на лечение ИКТ, определенный по критериям iRECIST. Результаты показали, что использование антибиотиков само по себе не было связано с каким-либо снижением эффективности лечения ИКТ, но многократные или продолжительные курсы антибиотикотерапии ухудшали результат иммунотерапии. Это первое исследование, показывающее, что одновременное применение опиоидов, но не ИПП или стероидов, связано с худшими результатами терапии ИКТ.



¹Модифицированные критерии оценки ответа на терапию при солидных опухолях

НОВОСТИ

КОНКУРС НАУЧНЫХ ПРОЕКТОВ

ФОНД МИКРОБИОТЫ БИОКОДЕКС

Поздравляем профессора Премысла БЕРКИКА (Pr Premysl BERCIK) (Гамильтон, Канада*) с получением международного гранта 2020 года за исследование по теме «*Clostridium difficile*-индуцированный постинфекционный синдром раздраженного кишечника: изучение патогенетических механизмов и методов лечения».

Распределение претендентов на международный грант 2020 года.



Объявляем тему конкурса на 2021 год для проектов в области психического здоровья: «Функциональное влияние микробиома кишечника на течение аутизма».

• Больше информации на сайте www.bmi.biocodex.ru

*Профессор медицины (кафедра гастроэнтерологии, Университет Мак-Магистра) и гастроэнтеролог (Hamilton Health Sciences)

Редакторы

Доктор Максим Прост (Maxime Prost)
Директор по медицинским вопросам,
Франция

Камилла Обри (Camille Aubry), PhD
Руководитель международного
департамента по медицинским вопросам

Редакционная коллегия

Перрин Хьюгон (Perrine Hugon), PharmD, PhD
Менеджер по научным коммуникациям

Анн Перетт-Фикайя (Anne Perette-Ficaja)
Главный редактор Института микробиоты
Биокодек

Обзорная статья

Профессор Жанлука Яниро (Pr Gianluca Ianiro)

Центр болезней органов пищеварения,
Многопрофильная клиника
«A. Gemelli» IRCCS, Рим, Италия

Раздел взрослые

Проф. Гарри Сокол (Pr Harry Sokol)
Отделение гастроэнтерологии и питания,
больница Сен-Антуан, Париж, Франция

Раздел Дети

Проф. Эммануэль Мас (Pr Emmanuel Mas)
Отделение гастроэнтерологии и питания,
Детская больница, Тулуза, Франция

Обзор конгресса

Проф. Кристин Вербеке (Pr Kristin Verbeke)
Лаборатория изучения процессов
пищеварения и всасывания, Центр
трансляционных исследований желудочно-
кишечных заболеваний (TARGID), Отделение
клинической и экспериментальной
медицины, Лёвен, Бельгия

Обзор литературы

Проф. Маркку Воутилайнен (Pr Markku Voutilainen)

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

Издательство

John Libbey Eurotext
Bat A /30 rue Berthollet,
94110 Arcueil, France
www.jle.com



Графический дизайн
Agence Wellcom

Реализация
Scriptoria-Crea

Фото
Фото на обложке Bacteriophage
(Enterobacteria phage T4)
GettyImages

BIOCODEX
Microbiota Institute