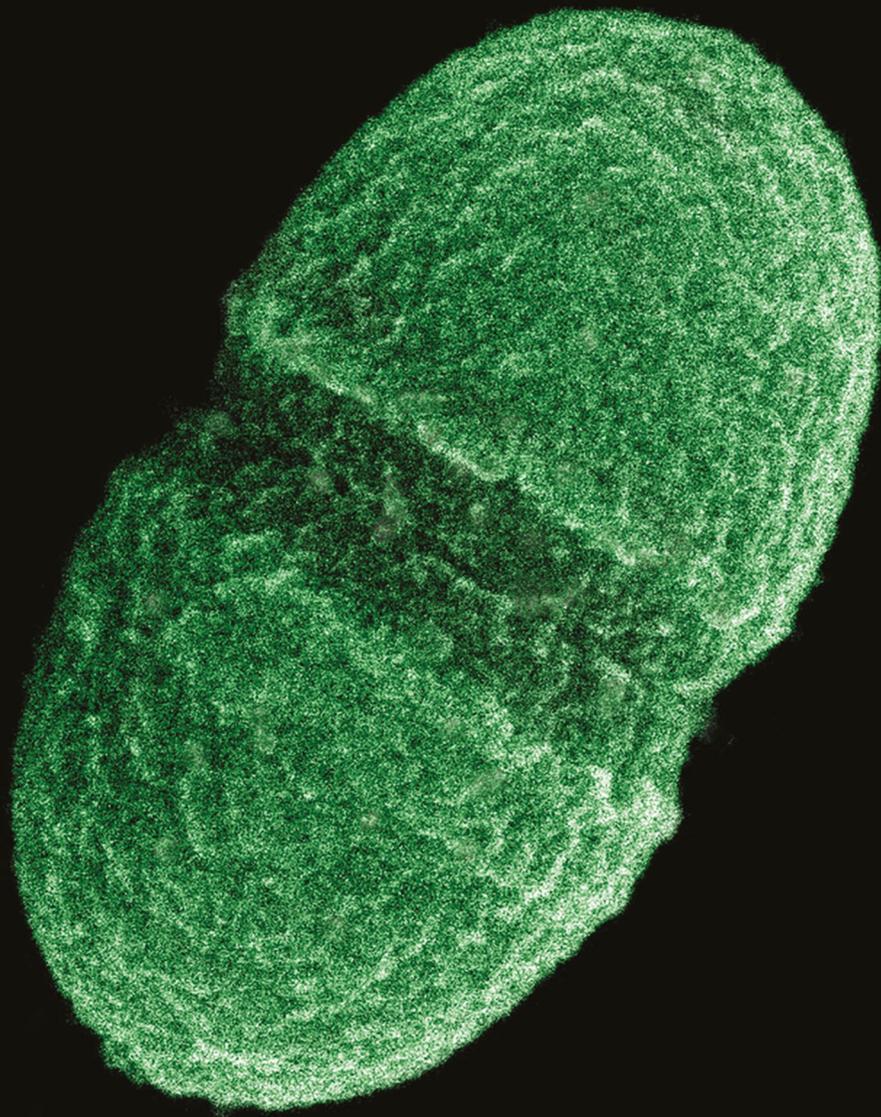
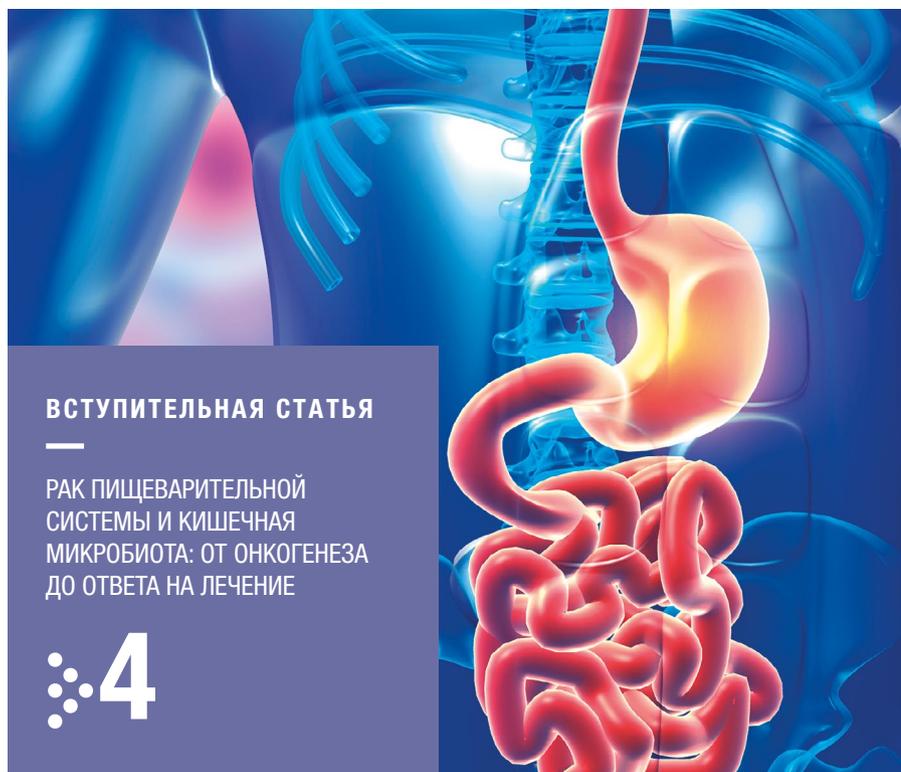


# MICROBIOTA

7 ВЕСТНИК КОМПАНИИ «БИОКОДЕКС» | ИЮНЬ 2019 Г.



# СОДЕРЖАНИЕ



## ВСТУПИТЕЛЬНАЯ СТАТЬЯ

РАК ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: ОТ ОНКОГЕНЕЗА ДО ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

4

## РЕЦЕНЗИИ

РАЗДЕЛ «ВЗРОСЛЫЕ»  
РАЗДЕЛ «ДЕТИ»

8



**GUT MICROBIOTA FOR HEALTH**  
World Summit 2019



March 23 & 24, 2019  
Miami, FL (USA)  
InterContinental Miami

8<sup>th</sup> edition  
Diet, Nutrition and the Gut Microbiome

## ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ

ЖНФНД 2019 Г.  
САММИТ ПО ВОПРОСАМ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА 2019 Г.

12

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

16



ЛИЛЬ	06.12.2018
ПАРИЖ	12.02.2019
СТРАСБУРГ	07.02.2019
НАНТ	22.01.2019
БОРДО	13.12.2018
ЛИОН	30.01.2019
ТУЛУЗА	15.01.2019
МАРСЕЛЬ	29.01.2019

## НОВОСТИ

ВО ФРАНЦИИ ОТКРЫВАЕТСЯ УНИВЕРСИТЕТ МИКРОБИОТЫ  
КОНКУРС ПРОЕКТОВ «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

---

## РАК ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ: ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА ПРИЧАСТЕН КО ВСЕМУ ОПУХОЛЕВОМУ ПРОЦЕССУ

---

# Д

орогие читатели, согласно Всемирной организации здравоохранения отдельные случаи рака пищеварительной системы (рак желудка, пищевода, печени и колоректальный рак) составили 23,8 % новых раковых заболеваний, диагностированных во всем мире в 2018 г. В прошлом году колоректальный рак был причиной около 900 000 смертей во всем мире. Несмотря на то, что давно известно, что диета оказывает неоспоримое влияние на возникновение опухолей ЖКТ, совсем недавно стала выдвигаться идея о взаимосвязи этих заболеваний с кишечной микробиотой. Это привело к смене парадигмы, при которой в настоящее время рак считается заболеванием с сильным компонентом факторов внешнего воздействия. Неудержимая горячность или истина? Согласно научной литературе, которая отражает явное международное направление, благодаря второму варианту вполне можно сделать некоторые открытия.

Последние доклинические и клинические исследования свидетельствуют о наличии связей, о которых подозревало научное сообщество: как некоторые виды *Fusobacterium* могут стимулировать развитие провоспалительной среды в слизистой оболочке кишечника и способствовать возникновению и развитию колоректальных опухолей; как *Helicobacter pylori*, как и другие виды бактерий, наряду со множеством других факторов может способствовать развитию опухолей желудка; или как кишечная микробиота может модулировать противоопухолевый иммунный ответ. Другими словами, дисбиоз кишечника полностью вовлечен в опухолевый процесс: от патогенеза до ответа на химиотерапию и лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Профессор Ирадж Соххани (Iradj Sobhani) (Университет Париж – Восточный Кретьей и Университетская больница Анри Мондора, Кретьей, Франция) освещает в некоторой степени именно этот последний момент. Он описывает современные данные, которые демонстрируют, что обитающее в кишечнике микробное сообщество в целом метаболизирует противоопухолевые препараты, такие как гемцитабин, и снижает их эффективность, а также влияет на эффект лечения ионизирующим излучением и на послеоперационное заживление. Также он упоминает негативное воздействие антибиотикотерапии, лежащей в основе вариативности ответов на иммунотерапию анти-PD-1 и анти-PD-L1 у пациентов с метастатическим раком. Этот анализ подчеркивает значение микробиоты кишечника в качестве фактора индивидуально подобранной терапии в быстро развивающейся области иммуноонкологии.

В этом вопросе микробиология и онкология связаны неразрывно. Для профессора Гарри Сокола (Harry Sokol) (больница Сэн-Антуан, Париж, Франция) предоставилась возможность вернуться к статье, опубликованной в *Science Translational Medicine* и демонстрирующей, что в гематологии может быть найдено многообещающее применение аутологичной трансплантации фекальной микробиоты. Что касается пользы для пациентов, профессор Эммануэль Мас (Emmanuel Mas) (Детская больница, Тулуза, Франция) представляет эффективную диетотерапию, которая хорошо переносится пациентами с болезнью Крона.

Приятного чтения!



©Doro. Shutterstock

## ВСТУПИТЕЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# РАК ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА: ОТ ОНКОГЕНЕЗА ДО ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

В условиях растущей распространенности рака, которая делает его основной причиной смерти во многих западных странах, в настоящее время он рассматривается скорее как эмерджентное заболевание, возникающее в результате влияния факторов окружающей среды, чем как заболевание, вызванное конституциональными генетическими отклонениями, которые, как теперь известно, встречаются гораздо реже, чем считалось ранее. Произошла смена парадигмы, чему благоприятствует развитие методов молекулярной биологии, лучшее понимание основных механизмов развития заболевания и идентификация связанных биомаркеров. В течение нескольких десятилетий эпидемиологи наблюдали связь между раком и диетой, благодаря чему микробиота кишечника и, следовательно, дисбиоз стали основным направлением в исследованиях рака. В настоящее время нашлось механистическое объяснение этой связи, включающее энергетический метаболизм, воспаление и иммунитет: в зависимости от диеты некоторые бактерии могут влиять на прогрессирование опухоли, на эффективность противоопухолевой терапии и на побочные эффекты этого лечения.



**Автор: проф. Ирадж Собхани (Iradj Sobhani)**

*Гастроэнтерология, Университет Париж – Восточный Кретьей (UPEC) и Университетская больница Анри Мондора, Кретьей, Франция*

В **таблице 1** представлена связь между некоторыми видами рака и дисбиозом, механизмы, с помощью которых кишечная микробиота может способствовать развитию рака у человека, и перечень диагностических и/или терапевтических биомаркеров, особенно в противоопухолевой иммунотерапии.

Как и в случае ожирения и диабета, важно идентифицировать бактериальные маркеры для диагностических целей, а также изучать бактериальные функции, чтобы лучше понять влияние окружающей среды на эти виды рака.

Например, у людей с ожирением несбалансированное питание с точки зрения количества и качества может быстро изменить микробиоту кишечника и функции составляющих ее бактерий [1]. Характеризуя микробиоту кишечника у этих людей, можно определить специфический дисбиоз и таким образом оценить вероятность успеха или неудачи коррекционной диеты. Лечение многих эмерджентных заболеваний, таких

как рак, претерпело аналогичные изменения, и новые направления патофизиологических исследований отвечают его интересам.

## ПИЩЕВОД – ЖЕЛУДОК

В физиологических условиях микробиота пищевода схожа с микробиотой ротовой полости: обилие бактерий рода Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria и Fusobacteria с преобладанием бактерий рода *Streptococcus* в пищеводе. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и синдроме Барретта (СБ) (состояниях, которые способствуют возникновению предраковых изменений) состав микробиоты пищевода является близким к составу микробиоты желудка, с обилием бактерий рода Bacteroidetes, Proteobacteria и *Fusobacterium*. *Парадоксальным образом Helicobacter pylori* (желудочная бактерия, известная как кофактор развития новообразований желудка (рак и лимфома MALT-типа)), по-видимому, выполняет за-

▼ ТАБЛИЦА 1

Место микробиоты кишечника при раке пищеварительной системы

	ЛОКАЛИЗАЦИЯ	ЭФФЕКТ	МЕХАНИЗМ
<i>Neisseria elongate</i>	Ротовая полость	⚡ Опухоли поджелудочной железы	Гомеостаз
<i>Streptococcus mitis</i>	Ротовая полость	⚡⚡ Опухоли поджелудочной железы	Вышеуказанный
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Ротовая полость	⚡⚡ Опухоли поджелудочной железы	Дисбиоз и воспаление
<i>Parvimonas micra</i>	Ротовая полость	⚡⚡ Колоректальные опухоли	Эпигенотоксичность, иммунологическая толерантность
<i>Helicobacter pylori</i>	Желудок	⚡⚡ Опухоли желудка ⚡⚡ Аденокарцинома	Th17 путь иммунного ответа ?
<i>Helicobacter hepaticus</i>	Желчные протоки, соединяющие печень и кишечник	Опухоли поджелудочной железы ⚡⚡ Опухоли в печени	Изменение ДНК, сигнальный путь Wnt, NF-κB, подавление противоопухолевого иммунного ответа
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	Кишечник	⚡⚡ Колоректальные опухоли	Симбиотические отношения и иммунологическая толерантность; синтез солей желчных кислот
<i>Bacteroides fragilis</i>	Кишечник	⚡⚡ Колоректальные опухоли	Иммунологическая толерантность Th17 Продвижение Wnt, NF-κB, путь STAT3, прямое действие? Генотоксичность (фрагилизин)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Кишечник	⚡⚡ Колоректальные опухоли	Провоспалительный Продукция активных форм кислорода (АФК) Генотоксичность
<i>Clostridium septicum</i>	Кишечник	⚡⚡ Колоректальные опухоли	Провоспалительный Риск развития септических осложнений
<i>Fusobacterium</i> spp.	Кишечник	⚡⚡ Колоректальные опухоли ⚡⚡ Опухоли пищевода	Иммунологическая толерантность Маркер дисбиоза OeS Иммунологическая толерантность
<i>Escherichia coli</i>	Кишечник, поджелудочная железа	⚡⚡ Колоректальные опухоли ⚡ Опухоли поджелудочной железы	Инвазия, разрывы ДНК Метаболизм нитратных соединений; дисбиоз, генотоксичность (колибактин)
<i>Lactobacillus</i> spp.	Разная локализация	⚡⚡⚡ Опухоли	Способствует гомеостазу, противовоспалительный
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Разная локализация	⚡⚡⚡ Опухоли ⚡ Побочные эффекты иммунотерапии	Конкуренция с противовоспалительными патогенами Гомеостаз
<i>Clostridium</i> кластера IV	Разная локализация	⚡⚡⚡ Опухоли	Гомеостаз; противовоспалительное действие

шную роль относительно аденокарцином пищевода, заболеваемость которыми растет в западных странах. Фактически, помимо *H. pylori*, к развитию опухолей желудка причастны разные виды бактерий, например *Pasteurella stomatis*, *Dialister pneumosintes*, *Slakia exigua*, *Parvimonas micra* и *Streptococcus anginosus*. Согласно недавнему исследованию бактерии *Enterobacteriaceae*, особенно *Ruminococcus*, могут играть важную роль в ускользании аденокарцином желудка и пищевода от иммунологического надзора [2].

## КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК (КРР) И МОДЕЛЬ УСКОЛЬЗАНИЯ ОПУХОЛИ ОТ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

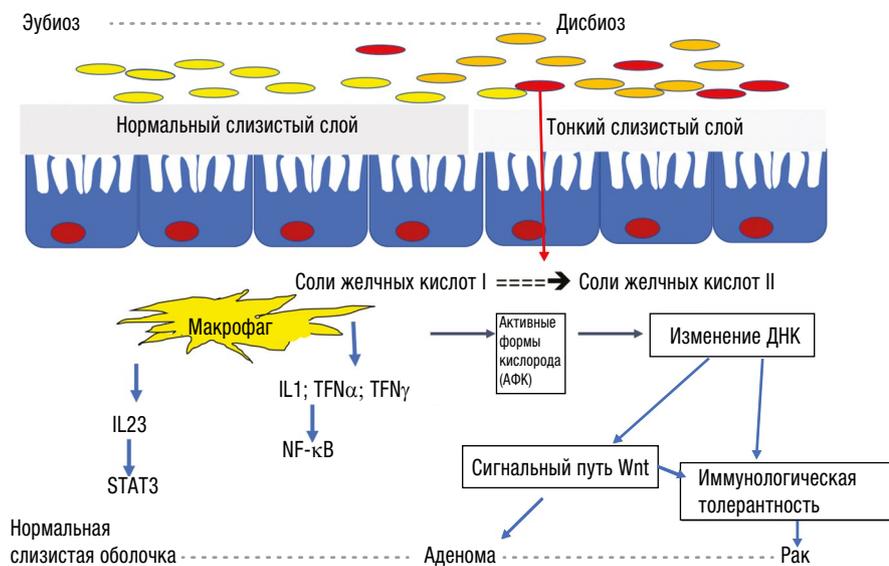
Со времени первых формулировок связи между дисбиозом толстой кишки и КРР [3, 4] гипотеза о том, что флора полости рта участвовала в развитии дисбиоза, причастного к развитию КРР, была обновлена в свете оригинальной работы, касающейся связи между переносом бактерий изо рта в кишечник и дисбиозом толстой кишки [5]. Нарушение бактериального

баланса часто происходит за счет таких полезных видов, как *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, которые помогают обеспечивать иммунный ответ [2]. Поскольку эти бактерии больше не могут служить противовесом провоспалительным бактериям, то в слизистой оболочке толстой кишки развивается бессимптомное хроническое воспаление, которое, как известно, способствует процессам канцерогенеза. Известно, что в настоящее время в современной «западной» диете (с высоким содержанием животного белка и сахара) преобладают провоспалительные бактерии в ущерб противовоспалительным бактериям. В противоположность сказанному «средиземноморская» диета (богатая растительной клетчаткой) ограничивает это разрушительное действие [6]. При недостаточном потреблении клетчатки бактерии, развившиеся в результате чрезмерного потребления животного белка и жира, разрушают слизистую оболочку, используя ее в качестве источника клетчатки, и подвергают эпителий кишечника воздействию потенциально вирулентных бактерий (рисунком 1). На клеточном уровне эта диета стимулирует основные биологические сигнальные пути, такие как Wnt и классический путь NF-κB (ядерный фактор каппа-В), соответственно ответственные за обновление клеток и повышенную продукцию провоспалительных цитокинов [6]. Это явление можно сравнить с изменением иммунного ответа в сторону толерантности из-за переизбытка других популяций бактерий, таких как *Parvimonas micra* и *Streptococcus fragilis* [7]. У животных бактерии *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli*, которые в избытке присутствуют на поздних стадиях КРР (стадии распространенности опухолевого процесса TNM III или IV), поддерживают воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки и способствуют развитию опухоли [8].

## ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК (ГЦР)

Первичные опухоли печени развиваются в результате хронического процесса, включая цирроз печени, который сам возникает как осложнение вирусного гепатита В или С. Эпигенетические механизмы, возникающие в результате действия микроорганизмов, приводят к исчезновению некоторых главных генов, таких как p16 (INK4A), глутатион-S-трансфераза P 1 (GSTP1), CDH1 (E-кадгерин), домен *Ras*, в который входит белок 1 (RASSF1A), p21 (WAF1/CIP1), все из которых гиперметилированы вирусом гепатита В, а также супрессором цитокиновых сигналов 1 (SOCS-1), и гена STAT1, гиперметилированного вирусом гепатита С. Эти гены противостоят возникновению рака, но гиперметилирование подавляет их экспрессию. Бактерии могут вмешиваться, чтобы способствовать этим процессам: бактерии *Helicobacter hepaticus* увеличивают риск заболевания раком либо непосредственно активируя пути Wnt и NK-κB, либо содействуя процессу, индуцированному вирусом гепатита С. Некоторые энтеробактерии, такие как *E. coli*, были идентифицированы в качестве кофакторов активации канцерогенного процесса наряду с факторами влияния окружающей среды (вирусы, химические

▼ РИСУНОК 1 Бактериальный дисбаланс и трансформация нормальной слизистой оболочки; модель рака толстой кишки



загрязнители и т. д.). При метаболизме нарушение баланса популяций Firmicutes/Bacteroidetes, известного фактора риска возникновения ожирения, повышает риск развития ГЦР путем вытеснения «защитающих» бактерий, таких как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* и *Oscillibacter* [9, 10].

## РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

У пациентов с раком поджелудочной железы наблюдается высокая плотность бактерий *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Moraxellaceae* и *Enterococcaceae* в опухолевой ткани, в то время как бактерии *Acinetobacter*, *Aquabacterium*, *Oceanobacillus*, *Rahnella*, *Massilia*, *Delftia*, *Deinococcus* и *Sphingobium* в большом количестве представлены в полости двенадцатиперстной кишки. Как и при КРР, дисбиоз, связанный с этим раком, также включает изменения флоры полости рта, характеризующиеся переизбытком бактерий *Porphyromonas gingivalis* и недостаточным количеством бактерий *Neisseria elongate* или *Streptococcus mitis*. Еще один пример связи между дисбиозом кишечника и раком ЖКТ. Что касается лечения, важно отметить, что бактерии *Gammaproteobacteria* могут повышать устойчивость к гемцитабину, стандарту лечения рака поджелудочной железы.

## ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ДИСБИОЗ

У аксенических (безмикробных) животных развивается меньше опухолей, вероятно, из-за иммунологической толерантности и меньшей реактивной воспалительной активности, что можно объяснить отсутствием физиологической микробиоты. Микробиота может способствовать развитию рака с помощью разных механизмов: прежде всего, через активацию воспаления при дисбиозе и переориентацию иммунной системы; через продуцирование генотоксинов (колибактин, фрагилизин) и факторов вирулентности бактериями, способными непосредственно изменять ДНК клетки-хозяина; через индукцию окислительного стресса путем продуцирования активных форм кислорода (АФК); и, наконец, через бактериальное продуцирование вторичных метаболитов (вторичных желчных кислот и т. д.). Например, в модели толстой кишки есть четыре разных подтипа, соответствующих различным метаболическим, иммунным и воспалительным путям [11]. В подтипе КРР с инфильтрацией Т-лимфоцитами Т-клетки обладают пониженной способностью экспрессировать цитокины или атаковать клетки-мишени из-за постоянной стимуляции опухолевыми антигенами. Это явление известно как истощение Т-клеток. Это самый распространенный механизм ускользания от иммунологического надзора. Независимо от первоначального набора лимфоцитов — цитотоксических или посредников — опухоль продолжает расти [9]. Регуляторные Т-клетки (Tregs)

будут содействовать иммуносупрессивному эффекту, продуцируя такие факторы, как TGF- $\beta$ . Tregs преимущественно набираются в фазе истощения. Кроме того, внутриопуховая плотность Tregs является отрицательным прогностическим маркером. Продуцируя иммуносупрессивные цитокины (IL-10 и TGF- $\beta$ ), Tregs препятствуют специфическому действию Т-киллеров, которые обычно нацелены на опухоль. В частности, Tregs усиливают иммунный подавляющий белок CTLA-4 или CD152 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4) этих Т-клеток. Этот белок стал мишенью для современной иммунотерапии. Tregs действуют с помощью клеток Th17 и STAT3 (передатчик сигнала и активатор транскрипции 3), участвующих в процессе канцерогенеза в различных органах. Клетки Th17 продуцируют провоспалительные цитокины (IL-17 и IL-23), которые способствуют росту опухоли за счет увеличения продуцирования цитокинов Th1 и хемокинового (C-X-C мотива) лиганда 9 и 10 (CXCL9 и CXCL10). Клетки Th17 имеют сходные характеристики со стволовыми клетками и могут самообновляться. Цитокиновая среда в месте образования опухоли влияет на различные модели экспрессии клеток Th17: при колоректальном, гепатоцеллюлярном раке и раке поджелудочной железы инфильтрация опухоли клетками Th17 является неблагоприятным прогностическим маркером, поскольку она способствует иммунологической толерантности к опухоли. Дисбиоз в слизистой оболочке модулирует экспрессию IL17, IL-23, STAT3.

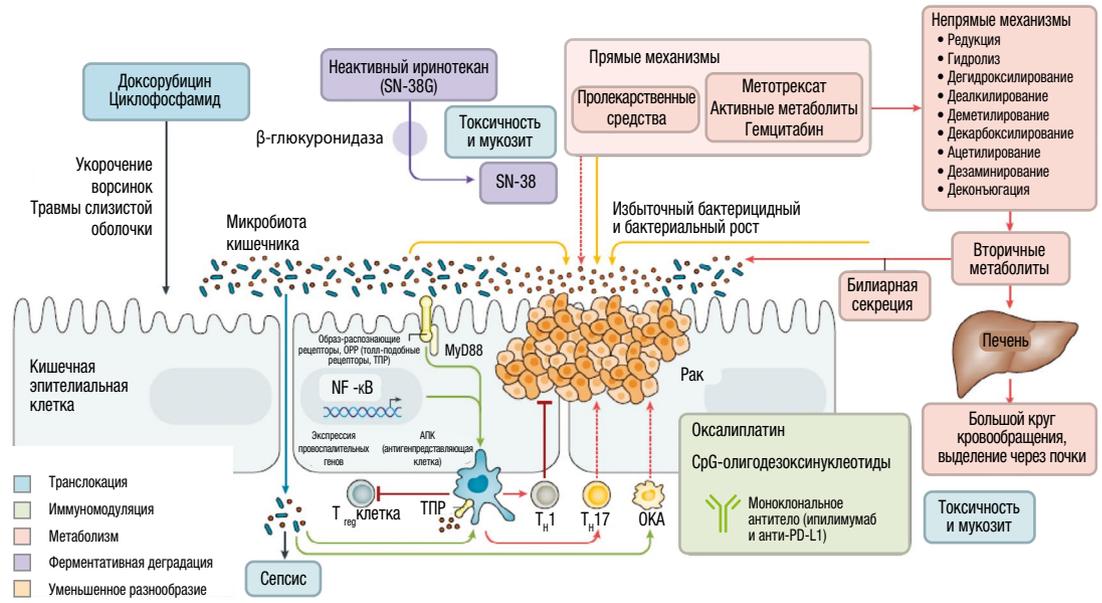
## МИКРОБИОТА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА

Было продемонстрировано на мышах и у людей, что микробиота кишечника модулирует ответ на противоопуховую химиотерапию и иммунотерапию. Рак легких и почек, а также меланома были изучены в ходе клинических испытаний. Это действие никогда не обуславливалось одним видом бактерий: оно всегда отражает влияние обитающего в кишечнике микробного сообщества в целом на иммунитет или функцию, выполняемую различными видами бактерий. Эти микробные сообщества влияют на ответ на терапию с точки зрения побочных эффектов/токсичности и устойчивости к лечению (рисунок 2). Например, протеобактерии, в частности, *Mycoplasma hyorhinis*, обладают цитидиндезаминазной активностью, которая метаболизирует гемцитабин и тем самым снижает его эффективность. Аналогичным образом циклофосфамид обладает различным противоопуховым действием в зависимости от дозы; его эффективность модулируется грамположительными (включая *Enterococcus hirae*) и грамотрицательными бактериями (включая *Barnesiella intestihominis*) [12].

► РИСУНОК 2

**Механизмы токсичности химиотерапии с точки зрения микробиоты**

На основе теории TIMER (транслокация, иммуномодуляция, метаболизм, ферментативная деградация и уменьшение разнообразия и экологической изменчивости) [12]



T<sub>reg</sub> клетки: регуляторные Т-клетки  
 ТПР: толл-подобный рецептор  
 АПК: антигенпредставляющая клетка

Противоопухолевая иммунотерапия успешно применяется при злокачественной меланоме. Методы лечения, включающие ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, нацеленные на PD-1 и CTLA-4, являются наиболее перспективными. Впервые было отмечено, что у пациентов с метастатическим раком почки или легких применение антибиотиков может модулировать активность анти-PD-1 или анти-PD-L1 иммунотерапии [13]. Впоследствии большое американское исследование метастатической меланомы, которую лечили с помощью иммунотерапии, показало, что хороший ответ на лечение (более длительная выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость) зависел от микробного состава толстой кишки: трансплантация фекальной микробиоты от пациентов к мышам-реципиентам показала, что дисбактериоз кишечника действительно являлся основной причиной вариативности ответа на анти-PD-1-иммунотерапию [14, 15].

Эти данные необходимо сравнить с данными о полиморфизмах ТПР4, которые связаны с вариативным ответом на иммунотерапию. ТПР (толл-подобные рецепторы) представляют собой трансмембранные или цитозольные рецепторы, которые принадлежат к большому семейству рецепторов врожденной иммунной системы (ОРР, образ-распознающие рецепторы), экспрессируемые эпителиальными клетками и иммунными клетками в кишечнике. Связывание ТПР с микробным лигандом запускает внутриклеточный сигнальный каскад, который обычно приводит к воспалительной реакции посредством активации NF-kB. Оказалось, что иммунный статус хозяина является основным фактором ответа на все виды противоопухолевого лечения, полученного напрямую и при измененных микробиоте кишечника. Следует отметить, что микробиота также влияет на другие терапевтические методы, такие как лучевая терапия и хирургия: ионизирующее излучение менее токсично для аксенических мышей по сравнению с обычными мышами; послеоперационное заживление у больных после хирургического вмешательства по поводу рака толстой кишки зависит от типа дисбиоза.

❖ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Микробный состав толстой кишки зависит от факторов окружающей среды и может влиять на развитие и прогрессирование злокачественных опухолей через метаболический, воспалительный и иммунный механизмы. Проводятся исследования, для того чтобы лучше изучить устойчивость к противоопухолевым препаратам и их токсичность. Вполне вероятно, что модуляция микробиоты кишечника станет способом оптимизации противоопухолевой терапии в будущем.**

**Список литературы**

1. 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. – 2. Cianci R., Franza L., Schinzari G., et al. The interplay between immunity and microbiota at intestinal immunological niche: The case of cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 501. – 3. Sobhani I., Tap J., Roudot-Thoraval F., et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer patients. *Plos One* 2011; 6: e16393. – 4. Zeller G., Tap J., Voigt A. Y., et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol. Syst. Biol.* 2014; 10: 766. – 5. Prodan A., Levin E., Nieuwdorp M. Does disease start in the mouth, the gut or both? *eLife* 2019; 8: e45931. – 6. O’Keefe S. J., Li J. V., Lahti L., et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun* 2015; 6: 6342. – 7. Purcell R.V., Visnovska M., Biggs P. J., et al. Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Sci. Rep.* 2017; 7: 11590. – 8. Tjalsma H., Boleij A., Marchesi J. R., Dutilh B. E. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; 10: 575–582. – 9. Tilg A., Schimiderer A., Djanani A. Gut microbiome-immune crosstalk affects progression of cancer. *Trans Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 34. – 10. Guimney J., Dienstmann R., Wang X., et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat. Med.* 2015; 21: 1350–6. – 11. Sivan A., Corrales L., Hubert N., et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084–9. – 12. Alexander J., Wilson I. D., Teare J., et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14: 356–65. – 13. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91–7. – 14. Matson V., Fessler J., Bao R., et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104–8. – 15. Gopalakrishnan V., Spencer C., Nezi L., et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97–103.



## РЕЦЕНЗИЯ

РАЗДЕЛ «ВЗРОСЛЫЕ»

# ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ АНТИБИОТИКИ, ПУТЕМ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

*Комментарии к оригинальной публикации Taur и соавт. (Taur et al.) (Science Translational Medicine 2018 [1])*

Лечение антибиотиками может истощить популяции комменсальных бактерий микробиоты кишечника пациента и, как это ни парадоксально, повысить риск развития последующих инфекций. При аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) назначение антибиотиков необходимо для получения оптимальных клинических результатов, но оно значительно нарушает разнообразие микробиоты кишечника, что приводит к потере многих полезных микробов. Хотя отмечена связь снижения разнообразия микробиоты кишечника во время алло-ТГСК с повышенной смертностью, подходы к восстановлению истощенных популяций комменсальных бактерий еще не разработаны. Было инициировано рандомизированное контролируемое клиническое исследование, для того чтобы сравнить аутологичную трансплантацию фекальной микробиоты (ауто-ТФМ) с отсутствием такого вмешательства; были проанализированы профили микробиоты кишечника 25 пациентов с алло-ТГСК (14 пациентам была выполнена ауто-ТФМ, а 11 контрольным пациентам ауто-ТФМ не проводилась). Изменения в разнообразии и составе микробиоты кишечника показали, что благодаря ауто-ТФМ разнообразие микробов увеличилось и восстановился состав микробиоты кишечника, который был у пациента перед лечением антибиотиками и проведением алло-ТГСК. Эти результаты демонстрируют потенциальную пользу сбора образцов кала для проведения ауто-ТФМ с целью последующего восстановления микробиоты кишечника пациента после лечения антибиотиками во время алло-ТГСК, истощающего микробиоту.



**Автор: проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)**

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

## ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО ПО ДАННОЙ ТЕМЕ?

Лечение антибиотиками повреждает микробиоту кишечника и повышает риск возникновения желудочно-кишечной инфекции. Несмотря на то, что этот эффект признавался в течение более 60 лет, восстановление истощенной антибиотиками микробиоты кишечника еще не стало стандартной клинической практикой. Пациентам, перенесшим аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), антибиотики обычно назначаются для лечения или снижения риска развития серьезной инфекции. Проспективные исследования пациентов с алло-ТГСК показали, что состав микробиоты кишечника заметно изменяется во время лечения, при этом наблюдается значительная потеря облигатных анаэробных бактерий, включая иммуномодулирующие виды бактерий, например класса *Clostridia* и *Bacteroidetes* phylum [2]. Клинические последствия этих изменений также очевидны при алло-ТГСК: нарушение баланса полезных облигатных анаэробов коррелирует с осложнениями, которые включают системную инфекцию устойчивыми к ванкомицину штаммами *Enterococcus* (УВЭ), инфекцию *Clostridium difficile* и реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [2, 3]. В целом у пациентов, у которых нарушается разнообразие микробиоты кишечника во время приживления гемопоэтических стволовых клеток, наблюдаются более высокие показатели смертности, связанной с трансплантацией [4].

## КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ?

Пациенты, перенесшие алло-ТГСК, имеют ослабленный иммунитет в течение многих месяцев после приживления, и, несмотря на то, что пациенты с ослабленным иммунитетом, включая реципиентов алло-ТГСК, перенесли гетерологичную ТФМ без по-



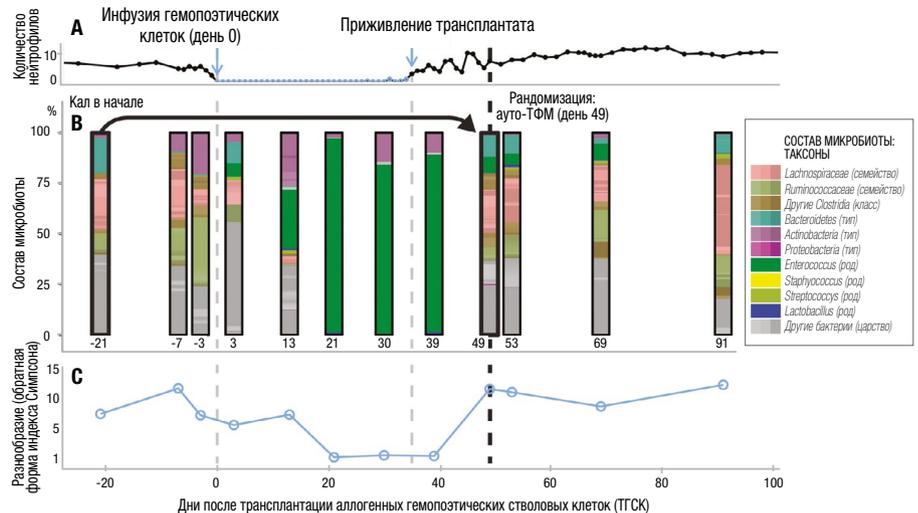
## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Состав микробиоты кишечника заметно нарушается во время аллогенной ТГСК, и это нарушение может играть роль в развитии сопутствующих осложнений
- Ауто-ТФМ является пригодной и эффективной стратегией восстановления микробиоты после дисбаланса, вызванного аллогенной ТГСК
- Последствия восстановления микробиоты с точки зрения гематологических показателей еще предстоит оценить

## ▼ РИСУНОК 1

### Временная шкала участвующего в исследовании пациента, перенесшего алло-ТГСК и ауто-ТФМ

**А.** Количество нейтрофилов с течением времени. **В.** Состав микробиоты с течением времени. После приживления стволовых клеток пациент получил много антибиотиков, состав микробиоты был заметно нарушен, при этом с 21 дня доминировали бактерии рода *Enterococcus*. **С.** После аутологичной ТФМ состав и разнообразие микробиоты кишечника были восстановлены.



бочных эффектов [5], авторы пришли к выводу, что аутологичная ТФМ является более безопасной, поскольку сводит к минимуму риск воздействия потенциально патогенных микроорганизмов, ранее не встречавшихся у пациента. Авторы инициировали рандомизированное контролируемое клиническое исследование для определения пригодности ауто-ТФМ для восстановления микробиоты кишечника и уменьшения осложнений, связанных с алло-ТГСК. Здесь они представляют анализ изменения состава микробиоты кишечника у 25 включенных в исследование и рандомизированных пациентов, у которых образцы кала были отобраны в ходе продольного исследования.

Авторы впервые подтвердили в своей группе из 753 пациентов (3237 отобранных образцов кала в ходе продольного исследования), что алло-ТГСК и различные связанные с ними виды антибиотикотерапии вызывали заметное снижение разнообразия микробиоты кишечника, которое достигало самого низкого значения через 5 дней после проведения алло-ТГСК и сохранялось в течение не менее 6 недель, при этом разнообразие микробиоты у большинства пациентов не восстановилось через 100 дней после проведения алло-ТГСК.

В рамках рандомизированного исследования образцы кала пациентов, отобранные до проведения алло-ТГСК,

заморозили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  и хранили. Через 1–5 недель (в среднем через 13 дней) после алло-ТГСК после приживления (определяемого по восстановлению количества нейтрофилов до  $> 500/\text{мм}^3$ ) была выполнена повторная оценка состояния пациентов со взятием кала на анализ. Если бактерии Bacteroidetes были в недостаточном количестве, то пациентов рандомизировали. Представлены результаты анализов микробиоты первых 25 подлежащих оценке пациентов (14 пациентов из группы с ауто-ТФМ и 11 – из контрольной группы). Ауто-ТФМ была выполнена с помощью однократной удерживающей клизмы после подготовки толстой кишки с использованием полиэтиленгликоля аналогично приготовлению для колоноскопии. Авторы демонстрируют, что ауто-ТФМ не только восстанавливает разнообразие микробиоты кишечника, но также и ее состав до проведения алло-ТГСК.

### КАКОЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЮТ ЭТИ РЕЗУЛЬТАТЫ?

Несколько исследований демонстрируют, что микробиота кишечника и ее нарушения играют роль в развитии общих инфекционных и неинфекционных осложнений, встречающихся при проведении алло-ТГСК. Это первое исследование показывает, что отбор и хранение образцов кала пациента перед проведением алло-ТГСК для введения их после

приживления являются пригодной и эффективной стратегией восстановления микробиоты. Пока еще неизвестно, наблюдаются ли у пациентов, перенесших ауто-ТФМ, лучшие результаты в отношении этих осложнений и лучшие показатели общей выживаемости. Если эффективность этой стратегии подтверждена, то ее также можно рассматривать в других ситуациях, когда предполагается значительное нарушение состава микробиоты, например в результате лечения антибиотиками широкого спектра действия или длительной антибиотикотерапии или противораковой химиотерапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Несмотря на то, что преимущества с точки зрения гематологических результатов и общей выживаемости еще предстоит оценить, ауто-ТФМ является многообещающей стратегией для восстановления микробиоты кишечника после нарушений, вызванных лечением антибиотиками, связанным с алло-ТГСК.**

### Список литературы

1. Taur Y., Coyte K., Schluter J., et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10, eaap9489.
2. Taur Y., Xavier J. B., Lipuma L., et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55: 905–14.
3. Jenq R. R., Taur Y., Devlin S. M., et al. Intestinal Bifidobacteria is associated with reduced death from graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1373–83.
4. Pamer E. G., Taur Y., Jenq R., van den Brink M. R. M. Impact of the intestinal microbiota on infections and survival following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014; 124: SCI-48.
5. Kakihana K., Fujioka Y., Suda W., et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood* 2016; 128: 2083–8.



Фото: Shutterstock

## РЕЦЕНЗИЯ РАЗДЕЛ «ДЕТИ»

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА В АКТИВНОЙ СТАДИИ С ПОМОЩЬЮ ОБЫЧНОЙ ДИЕТЫ, КОТОРАЯ ВОСПРОИЗВОДИТ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ЖИДКОЕ ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

*Комментарии к оригинальной публикации Сволос и соавт. (Svolos et al.) (Gastroenterology 2019 [1])*

**Исключительно жидкое энтеральное питание (ИЖЭП) является единственной признанной диетотерапией при болезни Крона (БК), но его переносимость имеет ограничения. Существует потребность в новой диетотерапии болезни Крона.**

**Действие персонализированной диеты (CD-TREAT), основанной на составе ИЖЭП, оценивали с помощью анализа микробиоты кишечника, воспаления и клинического ответа у крыс, у здоровых взрослых и у детей с рецидивирующей болезнью Крона.**

**В конечном итоге было показано, что питание CD-TREAT повторяет изменения ИЖЭП в микробиоте кишечника, уменьшает воспаление кишечника, хорошо переносится и является потенциально эффективным у пациентов с болезнью Крона в активной стадии.**



**Автор: проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)**

*Отделение гастроэнтерологии и питания, Детская больница, Тулуза, Франция*

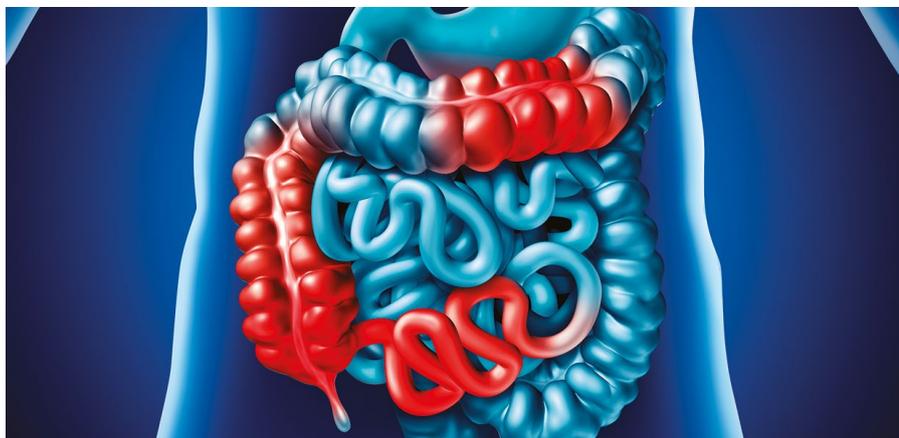
### ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО ПО ДАННОЙ ТЕМЕ?

Исключительно жидкое энтеральное питание (ИЖЭП) является эффективным лечением болезни Крона с поражением подвздошной кишки, достигающим хороших результатов (заживление слизистой оболочки в 80 % случаев), которые превосходят результаты, полученные при кортикостероидной терапии. Тем не менее основным препятствием является переносимость введения жидкого энтерального питания в течение не менее 8 недель. ИЖЭП поступает через назогастральный зонд или, как в случае Modulen IBD®, пероральным путем. Механизм действия ИЖЭП до конца не изучен, но некоторые исследования предполагают, что оно действует путем модуляции микробиоты кишечника.

### КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ?

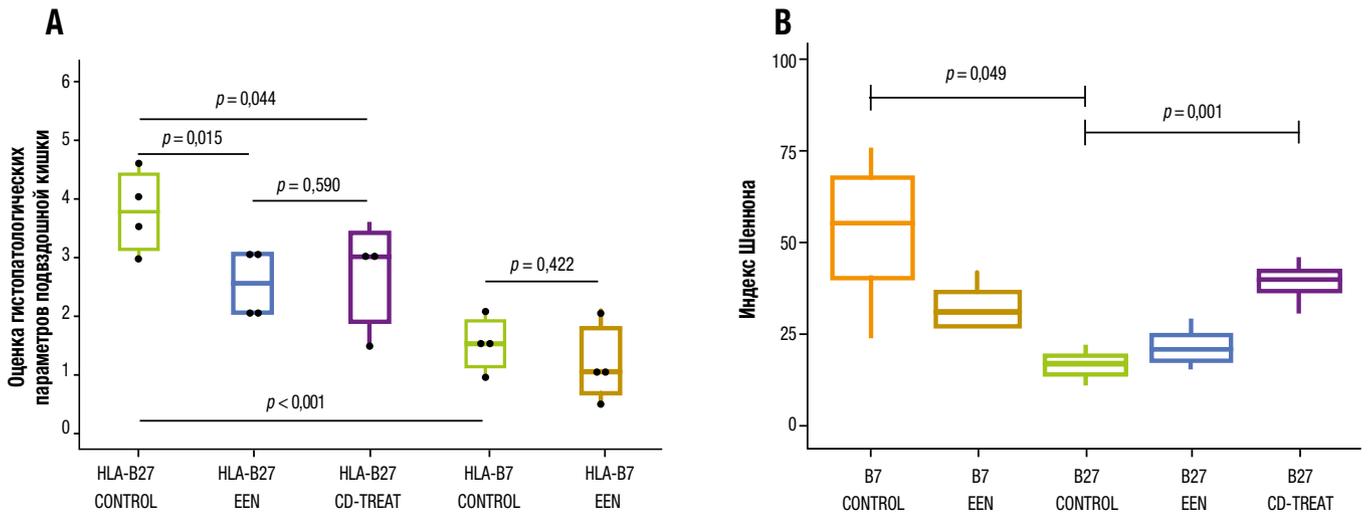
Это исследование было направлено на то, чтобы определить, может ли быть эффективной при болезни Крона обычная диета (CD-TREAT), т. е. пероральный прием обычной пищи, основанный на составе питательных веществ, аналогичном составу Modulen IBD®. Доля углеводов была снижена, а доля белка увеличена. Таблетки с мультивитаминами содержали питательные микроэлементы из ИЖЭП.

Перекрестное исследование было проведено с участием 25 здоровых взрослых добровольцев, которые получали CD-TREAT или ИЖЭП в течение одной недели с периодом вымывания между ними. Диета CD-TREAT



▼ РИСУНОК 1

Влияние рациона у крыс с (HLA-B27) и без (HLA-B7) воспалением кишечника на воспаление подвздошной кишки (А) и разнообразие микробиома слепой кишки (В)



**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

- При болезни Крона подходящее пероральное питание может быть столь же эффективным, что и исключительно жидкое энтеральное питание
- Его действие на микробиоту кишечника имитирует действие исключительно жидкого энтерального питания
- Оно предлагает альтернативу жидкому энтеральному питанию, которое плохо переносится пациентами

была более удобной для пациентов и более калорийной, чем ИЖЭП. Эти диеты не изменили богатство и альфа-разнообразие микробиоты. Однако относительная численность родов бактерий значительно изменилась после приема ИЖЭП и CD-TREAT: соответственно, 58 (49,3 %) и 38 (32,3 %), из которых 28 изменились в одном и том же направлении. Наблюдались изменения концентрации разных метаболитов (концентрации некоторых короткоцепочечных жирных кислот — ацетата, пропионата и бутирата — значительно снизились после приема ИЖЭП и CD-TREAT), а значение pH кала увеличилось примерно на 1 единицу.

Эксперименты на животных проводили с участием 5 групп крыс, HLA B27 (с воспалением) и B7 (без воспаления): B27-ИЖЭП, B27-CD-TREAT, B27-CONTROL, B7-ИЖЭП и B7-CONTROL. В результате примене-

ния диеты ИЖЭП и CD-TREAT уменьшилось воспаление подвздошной кишки (рисунок 1А), экспрессия IL-6 была ниже в группе B27-CD-TREAT по сравнению с группой B27-CONTROL ( $p = 0,036$ ). После 4-недельного вмешательства бактериальное разнообразие было выше в слепой кишке (рисунок 1В) и в фекалиях в группах B27-CD-TREAT и B27-ИЖЭП по сравнению с группой B27-CONTROL. В результате применения обеих диет наблюдались изменения концентрации некоторых короткоцепочечных жирных кислот в кале.

В заключение 5 детей с легкой и умеренной степенью тяжести болезни Крона (величина скорректированного педиатрического индекса активности БК (wPCDAI) 22,5–42,5) получали лечение CD-TREAT в течение 8 недель. Один ребенок прекратил участие в исследовании через 9 дней из-за обострения симптомов. Через 4 недели у 3 детей (60 %) наблюдался клинический ответ (изменение величины индекса wPCDAI > 17,5) и у 2 детей (40 %) наблюдалась клиническая ремиссия (величина индекса wPCDAI < 12,5). Через 8 недель у 80 % детей (у 4 из 5) наблюдался клинический ответ, а у 60 % (у 3 из 5) наблюдалась клиническая ремиссия. Средний базовый уровень кальпротектина в кале 1960 мг/кг снизился, соответственно, на 53 % и 55 % через 4 и 8 недель (рисунок 2). Количество кальпротектина снизилось до нормы только у одного ребенка.

**КАКОЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЮТ ЭТИ РЕЗУЛЬТАТЫ?**

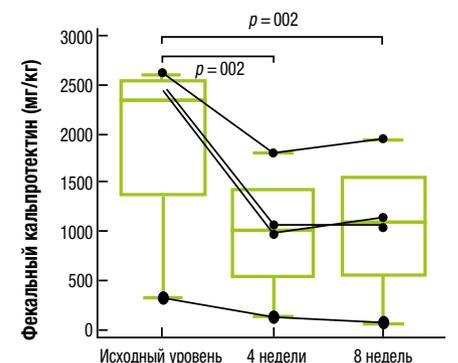
Настоящее исследование демонстрирует, что эта диета является более пригодной при пероральном введении и что она повторяет действие ИЖЭП с Modulen IBD® на микробиоту кишечника. Питание CD-TREAT также улучшает клинические симптомы и уменьшает воспаление кишечника.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Это исследование подтверждает концепцию, что новая и лучше переносимая диетотерапия может быть эффективной при лечении болезни Крона. Эти результаты должны быть подтверждены в крупных контролируемых рандомизированных клинических исследованиях.

▼ РИСУНОК 2

Изменения количества кальпротектина в кале у детей, принимающих питание CD-TREAT



**Список литературы**

1. Svoboda V., Hansen R., Nichols B., et al. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology* 2019; 156: 1354–67.

# JFHOOD



Конгресс по гепатогастроэнтерологии  
и онкологии пищеварительной системы

# 2019

ожирение

## ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ



**Автор: д-р Драгос Чокан (Dragos Ciocan)**

*Отделение гепатологии,  
гастроэнтерологии и питания,  
больница Антуана Беклера,  
Кламар, Франция*

## ❖ ОБЗОР ОСНОВНЫХ РАБОТ, СВЯЗАННЫХ С МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА

**Конгресс по гепатогастроэнтерологии и онкологии пищеварительной системы прошел в Париже с 21 по 24 марта 2019 г. с участием более 5000 франкоговорящих врачей и исследователей. Был представлен ряд оригинальных исследований микробиоты кишечника (МК).**

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) является терапевтической стратегией, которая используется в современной клинической практике только для лечения рецидивирующих инфекций *Clostridium difficile* [1]. Д-р Эймерик Шартран (Eumeric Chartrain) представил опыт применения ТФМ у пациентов с данной патологией, накопленный справочным центром Универси-

тетской клиники Клермон-Ферран в период с 2014 г. по 2018 г. ТФМ была эффективной в 95 % случаев с незначительными побочными эффектами, которые возникли только у 16 % пациентов. Кроме того, пациенты сообщили о значительном улучшении качества жизни через 6 месяцев после ТФМ. Общая стоимость проведения ТФМ составляет около 3100 евро. Несмотря на высокую стоимость, ТФМ помогает снизить расходы на здравоохранение за счет снижения заболеваемости и смертности у этих пациентов и является рациональным и эффективным вариантом.

Роль ТФМ изучается при многих заболеваниях, связанных с состоянием МК, включая хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Профессор Гарри Сокол (Harry Sokol) представил результаты небольшого рандомизированного простого слепого плацебо-контролируемого пилотного исследования с участием 17 пациентов, которое оценивало роль

ТФМ у взрослых с болезнью Крона толстой кишки или тонкой и толстой кишки во время обострения заболевания; пациенты получали лечение пероральными кортикостероидами. Первичная конечная точка — колонизация кишечника реципиента донорской микробиотой через 6 недель, когда состав МК реципиента через 6 недель более похож на состав МК донора (индекс сходства Серенсена  $\geq 0,6$ ), чем на состав собственной МК до ТФМ, — не была достигнута. Тем не менее среди вторичных конечных точек в группе с ТФМ наблюдалось снижение тяжести эндоскопического индекса, тогда как в контрольной группе отмечалось увеличение интенсивности воспаления. Колонизация кишечника донорской микробиотой была связана с устойчивой ремиссией, и у пациентов без колонизации кишечника донорской микробиотой заболевание рецидивировало раньше. Кроме того, по составу МК можно было сделать предположения о достижении клинической ремиссии без стероидов. Несмотря на небольшой



МАРТ 2019 Г.



ПАРИЖ, ФРАНЦИЯ

объем выборки, это исследование предполагает, что ТФМ может быть эффективной после индуцированной кортикостероидами клинической ремиссии у пациентов с болезнью Крона в активной стадии. В настоящее время продолжаются несколько более крупных исследований, в том числе одно из них проводится группой профессора Сокола (Sokol).

## ЭНТЕРОБАКТЕРИИ (ENTEROBACTERIACEAE) МОДУЛИРУЮТ ДЕЙСТВИЕ ГРИБКОВ ПРИ КОЛИТЕ

Во время как роль бактериальной и грибковой МК известна при ВЗК, влияние взаимодействия бактерий и грибов на воспаление кишечника является менее изученным. Д-р Бруно Совран (Bruno Sovran) представил исследование, в котором были рассмотрены именно эти взаимодействия на модели колита у мышей. Авторы обнаружили, что введение *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 улучшало симптоматику при колите, тогда как введение *Candida albicans* приводило к ухудшению такой симптоматики. Однако предварительное лечение колицином, который убивает грамотрицательные бактерии (включая протеобактерии), привело к уменьшению влияния грибов. Введение устойчивой к колицину бактерии *E. coli*, которая восстанавливала энтеробактериальную популяцию у мышей, которых лечили колицином, также восстанавливало как благоприятное воздействие *S. boulardii* CNCM I-745, так и негативное воздействие *C. albicans* на степень тяжести колита. Эти наблюдения позволяют предположить, что бактерии Enterobacteriaceae необходимы для улучшения колонизации кишечника грибами и могут объяснить механизм действия некоторых пробиотиков при колите [2].

## РОЛЬ ОСИ «КИШЕЧНИК – ГОЛОВНОЙ МОЗГ» ПРИ ОЖИРЕНИИ

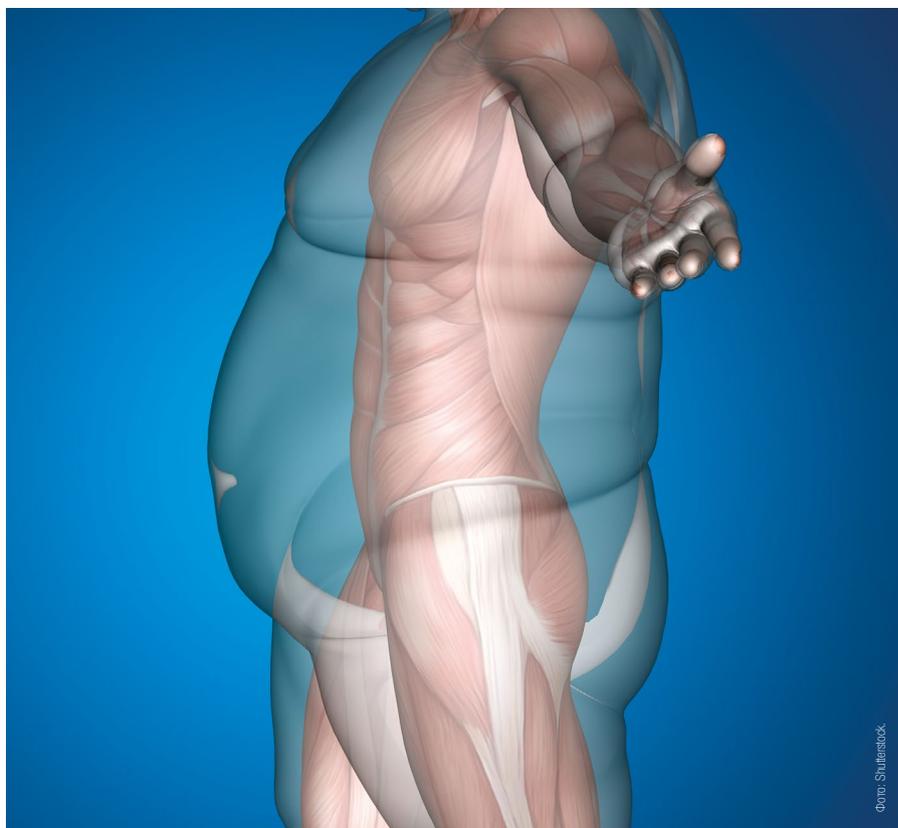
В настоящее время хорошо известно, что МК играет роль в патофизиологии ожирения. МК также может модулировать когнитивные и психологические функции через ось «кишечник – головной мозг» [3]. Ожирение является фактором риска нарушения когнитивных функций независимо от других сопутствующих заболеваний, но механизмы такого влияния неясны. В ходе исследования MEMOV, представленного доктором Софи Камбос (Sophie Cambos), изучалось нарушение памяти у субъектов с ожирением и его взаимосвязь с МК. В этом проспективном, продольном, одноцентровом исследовании с участием субъектов с ожирением и с нормальной массой тела у страдающих ожирением до бариатрической операции субъектов имелись нарушения памяти по сравнению с контрольной группой. Анализ микробного профиля выявил связь между численностью бактерий *Eggerthellales* и функциями памяти: чем выше содержание *Eggerthellales*, тем хуже результаты проверки памяти.

Эти данные свидетельствуют о том, что ожирение и, следовательно, связанные с ним изменения микробиоты могут ускорить снижение когнитивных функций по оси «кишечник – головной мозг».

## МИКРОБИОТА И ПЕЧЕНЬ

Во время этой конференции состоялся семинар «Биокодекс» под названием «Микробиота и печень: от механизмов к лечению». Профессор Габриэль Перлемутер (Gabriel Perlemuter) рассмотрел последние открытия, касающиеся роли микробиоты кишечника в развитии заболеваний печени. Среди наиболее выдающихся недавних исследований было обнаружено, что МК играет роль в предрасположенности к развитию алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой дистрофии печени при применении ингибиторов протонной помпы. Эти препараты способствуют избыточному росту бактерий *Enterococcus* в МК, что приводит к большей транслокации в печень, где они вызывают воспаление [4]. В нескольких пилотных исследованиях также изучалась роль ТФМ при заболеваниях печени (гепатит В, печеночная энцефалопатия и стероидорезистентный острый алкогольный гепатит в тяжелой форме) и сообщалось о некоторой эффективности применения по этим показаниям.

Д-р Анн-Мари Кассар (Anne-Marie Cassard) рассмотрела возможность модулирования МК при заболеваниях печени. Она представила данные своей группы, демонстрирующие, что низкие уровни *Bacteroides* связаны с развитием алкогольного поражения печени. Устранение этого дисбаланса МК путем введения пектина, растворимого волокна, предотвращало возникновение и улучшало состояние вызванных алкоголем очаговых поражений печени [5]. Однако не все волокна вызывают одинаковые изменения в составе МК, хотя они оказывают одинаковое благоприятное влияние на организм. Кроме того, среди различных изученных стратегий, нацеленных на МК и показавших некоторую эффективность в отношении лечения поражений печени (антибиотики, ТФМ, пробиотики, пребиотики), только антибиотики и ТФМ могут вызывать длительные изменения состава МК.



### Список литературы

1. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; 66: 569–580.
2. Sovran B, Planchais J, Jegou S, et al. Enterobacteriaceae are essential for the modulation of colitis severity by fungi. *Microbiome* 2018; 6: 152.
3. Nicolai E, Boem F, Russo E, Amedei A. The gut-brain axis in the neuropsychological disease model of obesity: a classical movie revised by the emerging director “microbiome”. *Nutrients* 2019; 11.
4. Liorente C, Jepsen P, Inamine T, et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus*. *Nat. Commun.* 2017; 8: 837.
5. Ferrere G, Wzosek L, Cailleux F, et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol.* 2017; 66: 806–815.



23 и 24 марта 2019 г.  
Miami, FL (USA)  
InterContinental Miami

## ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ



## ВСЕМИРНЫЙ САММИТ 2019 Г. «МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ»

В своем 8-м издании в марте прошлого года GMFH уделил значительное внимание диете и способам ее взаимодействия с микробиомом кишечника: профилактике или провоцированию развития заболеваний.

### ДИЕТА И МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

Диета является ключевым элементом для симбиотических взаимодействий между кишечными микроорганизмами и организмом человека, и она считается одним из основных факторов формирования микробиоты кишечника на протяжении всей жизни, по мнению Джека А. Гилберта (Jack A. Gilbert) (Калифорнийский университет, Сан-Диего), Сьюзан Девкота (Susan Devkota) (Медицинский центр Седарс-Синай, Лос-Анджелес) и Липпинг Чжао (Lipping Zhao) (Рутгерский университет, Нью-Джерси). С пищей поступают многочисленные субстраты для микробного метаболизма, а микробиом является химической фабрикой, которая синтезирует метаболиты, важные для здоровья человека. Содержащиеся в пище макро- и микро-

элементы влияют на структуру и функции микробной экосистемы кишечника таким образом, что питание является наиболее важным фактором, определяющим сходство микробного состава кишечника у людей [1].

Согласно данным о рационе, присланным участниками в проект American Gut [2], количество уникальных видов растительной пищи, потребляемых субъектом, связано с микробным разнообразием, а не с категориями для самостоятельной оценки, такими как «веган» или «всеядный». Более высокое микробное разнообразие и более высокая распространенность видов продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) были обнаружены у людей, которые едят более 30 видов растительной пищи в неделю, по сравнению с теми, кто ест менее 10 видов растительной пищи в неделю. Фекальный метаболит также различался в обеих группах. Кроме того, люди, которые потребляют более 30 видов растительной пищи, имели значительно более низкое количество генов устойчивости бактерий к антибиотикам по сравнению с теми, кто потребляет 10 или меньше видов растительной пищи.



Автор: проф. Франциско Гварнер  
(Francisco Guarner)

Научно-исследовательское отделение  
пищеварительной системы  
Университетской больницы Валь  
Д'Эброн, Барселона, Испания



МАРТ 2019 Г.



МАЙАМИ, США

Дисбиоз кишечного микробиома является поддающимся определению состоянием с механистическими осложнениями. Это не просто изменение микробного разнообразия, но и нарушение взаимного баланса между микробиотой и организмом, где несбалансированное питание играет пагубную роль. Во время гомеостаза метаболизм колоноцитов направлен на окислительное фосфорилирование, что приводит к высокому уровню потребления кислорода в эпителиальных клетках. Последующая гипоксия клеток эпителия помогает поддерживать микробное сообщество, в котором преобладают облигатные анаэробы, что дает преимущество за счет превращения клетчатки в продукты ферментации (КЦЖК), поглощаемые организмом. Условия, которые изменяют метаболизм эпителия, такие как диета с низким содержанием клетчатки, увеличивают оксигенацию эпителия, тем самым стимулируя развитие факультативных анаэробов, что является признаком дисбиоза толстой кишки [3]. Сдвиг в составе микробиоты толстой кишки от облигатных к факультативным анаэробам, связанный со многими хроническими заболеваниями

человека, может иметь общую причину в дисфункции колоноцитов. Как подчеркнула Сюзан Девкота (Susan Devkota), при выборе строгого или жесткого режима питания потребление волокон разных типов может поддерживать микробиом и предотвращать дефицит питательных веществ.

## «ОСНОВНАЯ ГИЛЬДИЯ»

Липпинг Чжао (Lipping Zhao) отметил, что наши предки употребляли намного больше пищевых волокон, чем наши современники. Снижение потребления волокон с пищей и низкая распространенность бактерий, продуцирующих КЦЖК, могут лежать в основе многих хронических заболеваний, таких как диабет 2 типа. В рандомизированном контролируемом интервенционном исследовании с участием пациентов (китайцев по национальности) с диабетом 2 типа [4] высокое потребление разнообразных пищевых волокон (диета WTP) избирательно способствовало распространению в кишечнике группы штаммов-продуцентов уксусной и масляной кислот. Диета WTP основана на цельнозерновых продуктах, на продуктах традиционной китайской медицины и пребиотиках. Диета WTP улучшила гомеостаз глюкозы путем снижения уровня гликированного гемоглобина, уровня глюкозы в крови натощак и результата пробы на переносимость пищи.

Количество продуцентов КЦЖК в кале коррелировало с результатами метаболизма и уровнями глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY в крови, которые индуцируют секрецию инсулина. Кроме того, снижение значения pH кала с помощью продукции КЦЖК коррелировало с ингибированием вредных бактерий, которые способствуют развитию воспаления и подавляют продукцию глюкагоноподобного пептида-1. В дополнение к продуцированию важных для организма КЦЖК эта группа бактерий-продуцентов КЦЖК исполняла важные экологические функции в микробиоте кишечника. Липпинг Чжао (Lipping Zhao) предположил, что они работают в качестве «основной гильдии» для структурирования здоровой микробиоты кишечника. Он сказал, что, чтобы помочь пациентам восстановить здоровую микробиоту кишечника, «эта основная гильдия должна быть повторно посеяна и восстановлена».

## FODMAP И СРК

Согласно обзору Магнуса Симрена (Magnus Simren) (Гетеборгский университет) в настоящее время 85 % врачей рекомендуют диету low-FODMAP (диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов) пациентам для лечения функциональных заболеваний кишечни-

ка. Согласно клиническим испытаниям у некоторых пациентов наблюдается краткосрочный благоприятный ответ на диету low-FODMAP, но неизвестно, эффективнее ли эти диетические рекомендации, чем лечебное питание первой линии при СРК. Вызывает обеспокоенность, что кратковременное следование диете low-FODMAP было связано с потенциально неблагоприятными изменениями в составе микробиоты кишечника, включая сокращение численности ферментативных видов (*Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и *Clostridium кнэстера* XIVa) и повышение показателей дисбиотического индекса [5].

В рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали действие диеты low-FODMAP и пребиотика ГОС в отношении состава микробиоты кишечника [6]. Изменения в фекальной микробиоте различались в обеих группах по истечении 4-недельного периода лечения, особенно в отношении бифидобактерий (увеличение в группе пребиотика и уменьшение в группе low-FODMAP) и в отношении *Bifidobacterium wadsworthii* (противоположная картина). Несмотря на отчетливое влияние на микробиоту, уменьшение симптоматики было очень сходным в обеих группах. Представляет интерес, что уменьшение выраженности симптомов сохранялось в течение 2-недельного периода наблюдения после прекращения приема пребиотика, при этом симптоматика вновь появилась сразу после отмены диеты low-FODMAP. Модуляция микробиоты кишечника в качестве стратегии лечения СРК кажется многообещающей, но необходимо учитывать долгосрочные аспекты безопасности. Диеты, которые

уменьшают выраженность симптомов, но нарушают процесс пищеварения (и общее здоровье в отдаленной перспективе), не должны относиться к терапии первого выбора.

## СИМБИОТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Сепсис в грудном возрасте ежегодно приводит к миллиону смертей во всем мире, большинство из которых происходит в развивающихся странах. Пинаки Паниграхи (Pinaki Panigrahi) представил интервенционное исследование по профилактике сепсиса у младенцев грудного возраста в сельской Индии [7]. Пероральный симбиотический препарат (*Lactobacillus plantarum* плюс фруктоолигосахарид) значительно снижал заболеваемость сепсисом и смертность у новорожденных (отношение рисков 0,60, 95 % доверительный интервал 0,48–0,74). Этот результат свидетельствует о том, что в развивающихся странах значительную долю случаев неонатального сепсиса можно эффективно предотвратить с помощью лечения пробиотиками и пребиотиками.



фото: Adobe Stock

### Список литературы

1. Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E., et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018; 555: 210–15.
2. McDonald D., Hyde E., Debelius JW, et al. American gut: an open platform for citizen science microbiome research. *mSystems* 2018; 3.
3. Byndloss M. X., Permutsch S. R., Bäumler A. J. Healthy hosts rule within: ecological forces shaping the gut microbiota. *Mucosal Immunol.* 2018; 11: 1299–305.
4. Zhao L., Zhang F., Ding X., et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* 2018; 359: 1151–6.
5. Bennet S. M. P., Böhn L., Störsrud S., et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut* 2018; 67: 872–81.
6. Huaman J. W., Mego M., Manichanh C., et al. Effects of prebiotic vs a diet low in FODMAPs in patients with functional gut disorders. *Gastroenterology* 2018; 155: 1004–7.
7. Panigrahi P., Parida S., Nanda N. C., et al. A randomized symbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature* 2017; 548: 407–412.



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

# ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА РОДИТЕЛЕЙ НА ЗДОРОВЬЕ ПОТОМКОВ



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

Кишечник новорожденного колонизируется вагинальными и фекальными бактериями матери во время естественных родов. Микробная колонизация кишечника начинается в период внутриутробного развития, хотя это утверждение еще является предметом обсуждения. Гипотеза об онтогенетической природе здоровья и болезней (DOHaD) предполагает, что условия развития во внутриутробном периоде оказывают влияние на начальный этап жизни новорожденного, а также приводят к повышенному риску развития хронических заболеваний у ребенка.

Профессор Фридман (Friedman) изучил такое программирование развития [1]. Ожирение, диабет и диета «западного типа» матери оказывают влияние на стволовые клетки младенца, иммунную систему и микробиоту кишечника. Кишечник новорожденного сначала колонизируется аэробами и факультативными анаэробами, которые заменяются облигатными анаэробами. Это модифицирует сигналы врожденной иммунной системы, иммунный ответ Т-хелперов и толерантность к эндотоксинам. Ожирение матери может нарушить нормальную микробную колонизацию и повысить риск иммунологических и метаболических заболеваний в более позднем возрасте. Лечение антибиотиками во время беременности повышает риск детского ожирения. У детей, рожденных от матерей с ожирением, в кишечной микробиоте меньше численность двух семейств фекальных протеобактерий. Кроме того, материнская диета с высоким содержанием жиров приводит к уменьшению численности основных бактерий и снижению бактериального разнообразия фекальной микробиоты у младенца.

Диета отца также может оказать влияние на состояние здоровья следующих поколений. Чжан (Zhang) с соавторами изучили влияние нездорового питания на животной модели [2]. В их исследовании самцы крыс в двух последовательных поколениях (F0 и F1) получали питание с высоким содержанием жиров, сахарозы и соли. У контрольной группы диета соответствовала норме. Отмечена связь между диетой с высоким содержанием жиров, сахарозы и соли и повышенным уровнем аспаратаминотрансферазы в следующем поколении (F2). Также прослеживалась связь нездорового питания и высокой массой тела. У самок крыс поколения F2 индекс разнообразия

Шеннона относительно микробиоты кишечника показал значительно более высокое разнообразие. Изменения в численности родов бактерий были связаны с нарушениями функции печени. Нездоровое питание в поколениях F0 и F1 было связано с повышением уровня холестерина и липопротеинов в сыворотке крови у самок крыс поколения F2.

Эти данные свидетельствуют о том, что нездоровое питание родителей вызывает дисбиоз микробиоты кишечника у потомства и может увеличить риск избыточного веса и развития некоторых хронических заболеваний (диабет 2 типа, заболевания печени и сердечно-сосудистой системы).



# МИКРОБИОМ ПИЩЕВОДА – ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ПИЩЕВОДА?

В западном мире распространена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Синдром Баррета (СБ) является осложнением рефлюксной болезни и основным фактором риска развития аденокарциномы пищевода, при которой пятилетняя выживаемость составляет менее 20 %.

В недавнем обзоре изучалась роль микробиома пищевода при СБ и раке пищевода [3]. Пищевод подвергается воздействию поступивших из полости рта микроорганизмов, а также микроорганизмов из содержимого желудка, поступившего в пищевод в результате рефлюкса. Микробиота пищевода не похожа ни на микробиоту полости рта, ни на микробиоту желудка. Первыми бактериями, обнаруженными в пищеводе, были *Streptococcus viridans* и *Streptococcus* группы D. Позднее были обнаружены шесть типов при секвенировании клона гена 16S рибосомальной ДНК широкого спектра, включая Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria и *Streptococcus*. СБ и дисплазия высокой степени были связаны с наибольшим количеством бактерий. У пациентов с эзофагитом и СБ количество *Streptococcus* уменьшилось, а количество грамотрицательных анаэробов и микроаэрофилов увеличилось.

СБ и аденокарцинома пищевода связаны с увеличением количества *Escherichia coli*. Другим грамотрицательным видом бактерий, обнаруженным у пациентов с раком пищевода, является *Fusobacterium nucleatum*. Кроме того, дисбиоз полости рта может быть связан с повышенным риском развития рака пищевода, в то время как желудочные бактерии *Helicobacter pylori*, по-видимому, защищают от развития рака пищевода. Дисбиоз желудка с увеличением численности бактерий *Clostridiales* и *Erysipelotrichaceae* связан с плоскоклеточной карциномой пищевода. Также грибы, например *Candida albicans* и *C. glabrata*, часто обнаруживаются во взятых из пищевода образцах у пациентов с аденокарциномой пищевода. Эпидемиологическое исследование показало дозозависимую связь между использованием пенициллина и повышенным риском развития рака пищевода.

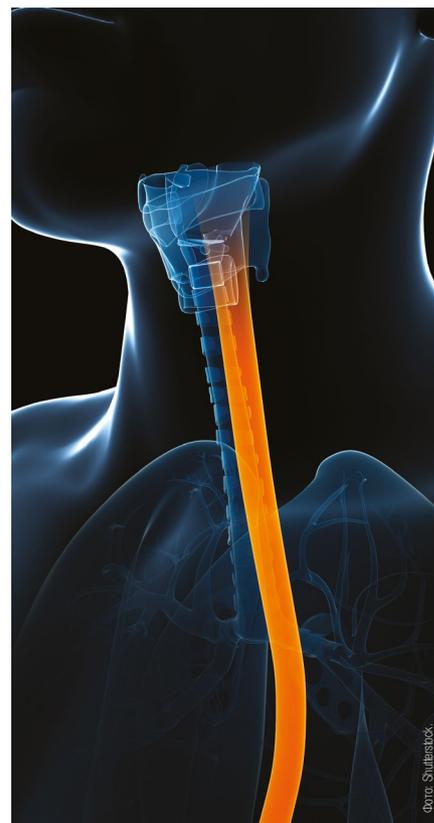
Также ингибиторы протонной помпы модифицируют микробиом желудка и пищевода.

Эти данные по микробиоте пищевода были получены у небольших, выбранных популяций пациентов с симптоматическим лечением в ходе кросс-секционных исследований. Таким образом, нельзя сделать никаких выводов о причинно-следственной связи между микробиотой пищевода и заболеваниями пищевода. Только у небольшой части пациентов с СБ развивается аденокарцинома, и необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы определить роль дисбиоза пищевода в патогенезе рака. Одной из тем для дальнейших исследований является влияние ингибиторов протонной помпы на микробиоту пищевода и на риск возникновения заболеваний пищевода [3].

Эозинофильный эзофагит (ЭЭ) является аллергическим хроническим воспалительным заболеванием, которое является наиболее распространенной причиной дисфагии у детей и молодых людей в развитых странах. ЭЭ имеет общие с другими аллергическими заболеваниями признаки воспаления, и воздействие аллергена, вероятно, играет центральную роль в патогенезе ЭЭ. Капуцилли (Capucilli) и Хилл (Hill) рассмотрели эпидемиологию, патогенез и лечение ЭЭ [4]. Микробиота пищевода может быть вовлечена в патогенез ЭЭ. Пищевод колонизируется сотнями видов бактерий, наиболее распространенными из которых являются представители типа бактерий Firmicutes и Bacteroidetes [4]. У пациентов с ЭЭ в активной стадии количество бактерий рода *Streptococcus* и *Atopobium* уменьшается, тогда как количество *Neisseria* и *Corynebacterium* увеличивается. Другое исследование показало, что общее количество бактерий пищевода и представителей рода *Haemophilus* особенно увеличилось при ЭЭ. Ингибиторы протонной помпы, которые используются при лечении ЭЭ, вызывают увеличение количества бактерий типа Proteobacteria. Бактериальная обсемененность пищевода увеличивается у пациентов с ЭЭ независимо от лечения или степени тяжести эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода.

Как и при других аллергических и аутоиммунных заболеваниях, повышенный риск развития ЭЭ связывают с лечением антибиотиками и родоразрешением путем кесарева сечения [4].

Были проведены кросс-секционные исследования, и данные о стабильности микробиоты пищевода с течением времени отсутствуют. Необходимо проведение дополнительных исследований для определения роли микробиоты пищевода в патогенезе и активации ЭЭ.



## Список литературы

1. Friedman J. E. Developmental programming of obesity and diabetes in mouse, monkey, and man in 2018: where are we headed? *Diabetes* 2018; 67: 2137–51.
2. Zhang X., Dong Y., Sun G., et al. Paternal programming of liver function and lipid profile induced by a paternal pre-conceptional unhealthy diet: potential association with altered gut microbiome composition. *Kidney Blood Press. Res.* 2019; 44: 133–48.
3. Ajayi T. A., Cantrell S., Spann A., KS G. Barrett's esophagus and esophageal cancer: links to microbes and the microbiome. *PLoS Pathogens* 2018; 14(12).
4. Capucilli P., Hill D. A. Allergic comorbidity in eosinophilic esophagitis: mechanistic relevance and clinical implications. *Clinic Rev. Allerg. Immunol.* 2019 [публикация онлайн перед печатью].

## НОВОСТИ



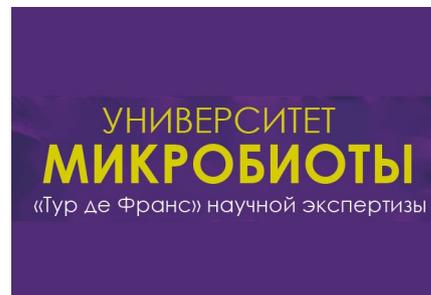
**Автор: Агнес Лувриер (Agnès Louvrier)**  
Менеджер по продуктам  
компании «Биокодекс», Франция

## 🍷 ФРАНЦИЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ УНИВЕРСИТЕТ МИКРОБИОТЫ

Институт микробиоты Биокодекс, приверженный обмену знаниями о микробиоте человека и являющийся экспертом в этой области, провел первую сессию Университета Микробиоты.

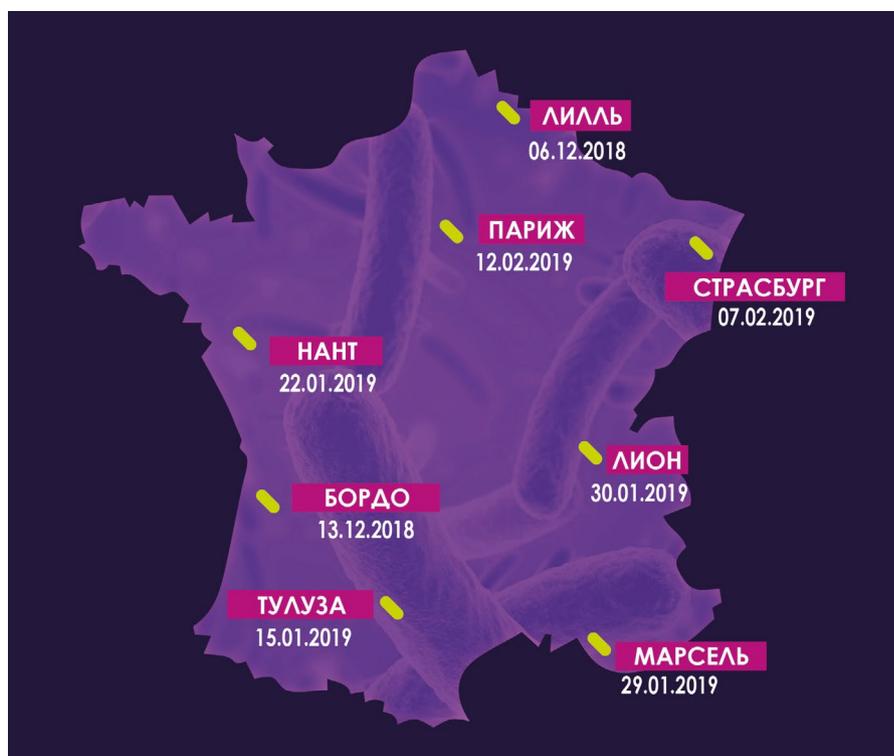
В период с декабря 2018 г. по февраль 2019 г. в восьми городах под руководством известных экспертов проводились научные конференции высокого уровня. Их целью являлось предоставление возможности содержательного обмена мнениями по различным темам и акцентирование внимания на важности сбалансированной микробиоты кишечника для здоровья человека. Этот «Тур де Франс» экспертных знаний имел большой успех и собрал более 500 специалистов здравоохранения – врачей и фармацевтов – для изучения последних новостей в области исследования микробиоты.

Каждый вечер начинался с обзора профессора Филиппа Мартье (Philippe Marteau) из больницы Сен-Антуан в Париже, который освещал некоторые фундаментальные знания в этой области: дисбиоз и связанные с ним нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея на фоне применения антибиотиков, инфекции *Clostridium difficile*, воспалительные заболевания кишечника [ВЗК], синдром раздраженного кишечника [СРК]), а также эффективность пробиотиков при лечении этих состояний.



Наряду с Филиппом Мартье (Philippe Marteau) в разных городах выступали спикеры:

- проф. Гарри Сокол (Harry Sokol) (больница Сен-Антуан, Париж, Франция), который рассматривал показания к трансплантации фекальной микробиоты и описал текущие исследования;
- проф. Габриэль Перлемутер (Gabriel Perlemuter) (больница Антуана Беклера, Париж), который объяснял роль микробиоты кишечника в возникновении и развитии некоторых заболеваний печени;
- проф. Паскаль Деркиндерен (Pascal Derkinderen) (больница Нантского университета), который работал с данными исследований, предполагающих роль дисбиоза в патофизиологии нейродегенеративных нарушений и расстройств центральной нервной системы;
- проф. Карин Клемент (Karine Clément) (больница Питье-Сальпетриер, Париж), которая представила научные доказательства роли микробиоты кишечника в возникновении нарушений обмена веществ;
- проф. Ирадж Собхани (Iradj Sobhani) (больница Анри Мондора, Кретей), который описал роль определенных видов бактерий в развитии колоректального рака.



На веб-сайте Института микробиоты Биокодекс вашему вниманию представлены видео каждой презентации:  
<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/en/pro/services-for-professionals/video-library>

## КОНКУРС НАУЧНЫХ ПРОЕКТОВ

### ❖ ФОНД МИКРОБИОТЫ БИОКОДЕКС

Международный конкурс научных проектов 2019 г., посвященный теме «Микробиота кишечника и метаболизм лекарственных средств», завершился в марте, и Международный научный комитет вручил грант 200 000 евро профессору Эмили Бальскус (Emily Balskus) (химия и химическая биология – Гарвардский университет, Кембридж, Массачусетс, США) за ее проект «Воздействие на метаболизм препаратов кишечной микрофлоры с целью повышения эффективности лечения болезни Паркинсона».

На том же заседании Комитет также вручил Суперпремию 2019 г. д-ру Полу МакЛеллану (Paul McLellan) (отделение гастроэнтерологии и питания больницы Сен-Антуан, Париж, Франция) за его проект «Использование бактериального белка МПМ (MAM) в качестве биомаркера воспаления кишечника при болезни Крона», который участвовал в конкурсе наряду с победителями восьми национальных конкурсов научных проектов 2018 г. Д-р МакЛеллан (McLellan) получил грант 20 000 евро в дополнение к французскому гранту 25 000 евро.

Темой международного конкурса научных проектов в 2020 г. будет «Роль микробиоты в развитии функциональных заболеваний кишечника после воздействия антибиотиков или инфекций». Последний срок подачи заявок – 30 ноября 2019 г.

- Посетите веб-сайт [www.bmf.biocodex.ru](http://www.bmf.biocodex.ru) для получения более подробной информации.



## «ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ИНТЕРНЕТ-СООБЩЕСТВО»

### ❖ ИНСТИТУТ МИКРОБИОТЫ БИОКОДЕКС

Меняется оформление веб-сайта Института. Чтобы упростить доступ к имеющемуся содержанию и предложить новые тематические разделы, был изменен дизайн домашних страниц для «Специалистов здравоохранения» и для «Общего доступа».

- Посетите веб-сайт [www.bmi.biocodex.ru](http://www.bmi.biocodex.ru) для получения более подробной информации.

## КОНФЕРЕНЦИИ

### ❖ ВСТРЕТИМСЯ С ВАМИ НА СЛЕДУЮЩИХ КОНФЕРЕНЦИЯХ:



- ❖ ESNM 2019 Г.
- 📅 С 5 ПО 7 СЕНТЯБРЯ
- 📍 ЛИССАБОН, ПОРТУГАЛИЯ



- ❖ UEG-НЕДЕЛЯ 2019 Г.
- 📅 С 19 ПО 23 ОКТЯБРЯ
- 📍 БАРСЕЛОНА, ИСПАНИЯ



- ❖ APDW 2019 Г.
- 📅 С 12 ПО 15 ДЕКАБРЯ
- 📍 КАЛЬКУТТА, ИНДИЯ

### ❖ МЫ ЦЕНИМ ВАШЕ МНЕНИЕ

Запущенный два года назад вестник «Микробиота» описывает последние научные достижения в области кишечной микробиоты и позволяет читателям открыть для себя невероятную пользу этой области исследований. Сейчас пришло время подвести итоги: чтобы выяснить, соответствует ли вестник вашим ожиданиям, и получить ваши отзывы, мы приглашаем вас оставить свои комментарии на сайте.

**Пожалуйста, уделите несколько минут, чтобы помочь нам сделать вестник «Микробиота» еще лучше.**



**Смело подписывайтесь!**

#### 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 по связям с учеными*

**Энн Перетт-Фикая (Anne Perette-Ficaja)**

*Главный редактор Института микробиоты Биокодекс*

#### Вступительная статья

**Проф. Ирадж Собхани (Iradj Sobhani)**

*Гастроэнтерология, Университет Париж – Восточный Кретьей (UPEC) и Университетская больница Анри Мондора, Кретьей, Франция*

#### Раздел «Взрослые»

**Проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)**

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

#### Раздел «Дети»

**Проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)**

*Отделение гастроэнтерологии и питания Детской больницы, Тулуза, Франция*

#### Итоги конференции

**Д-р Драгос Чокан (Dragos Ciocan)**

*Отделение гастроэнтерологии и питания больницы Антуана Беклера, Кламар, Франция*

**Проф. Франциско Гварнер**

**(Francisco Guarner)**

*Научно-исследовательское отделение по изучению пищеварительной системы Университетской больницы Валь Д'Эброн, Барселона, Испания*

#### Обзор литературы

**Проф. Маркку Воутилайнен**

**(Markku Voutilainen)**

*Медицинский факультет университета Турку; Университетская больница Турку, отделение гастроэнтерологии, Турку, Финляндия*

#### Подготовил

**Редактор:**

*«Джон Либби Евротекст»  
Авеню де ля Републик, 127,  
92120 Монфруж, Франция  
[www.jle.com](http://www.jle.com)*



**Графический дизайн:**

*Агентство «Велкам» (Wellcom)*

**Реализация:**

*Помещение для переписки – отдел дизайна*

**Фото:**

*Фото обложки:  
Enterococcus faecalis, BSIP*