

# MICROBIOTA

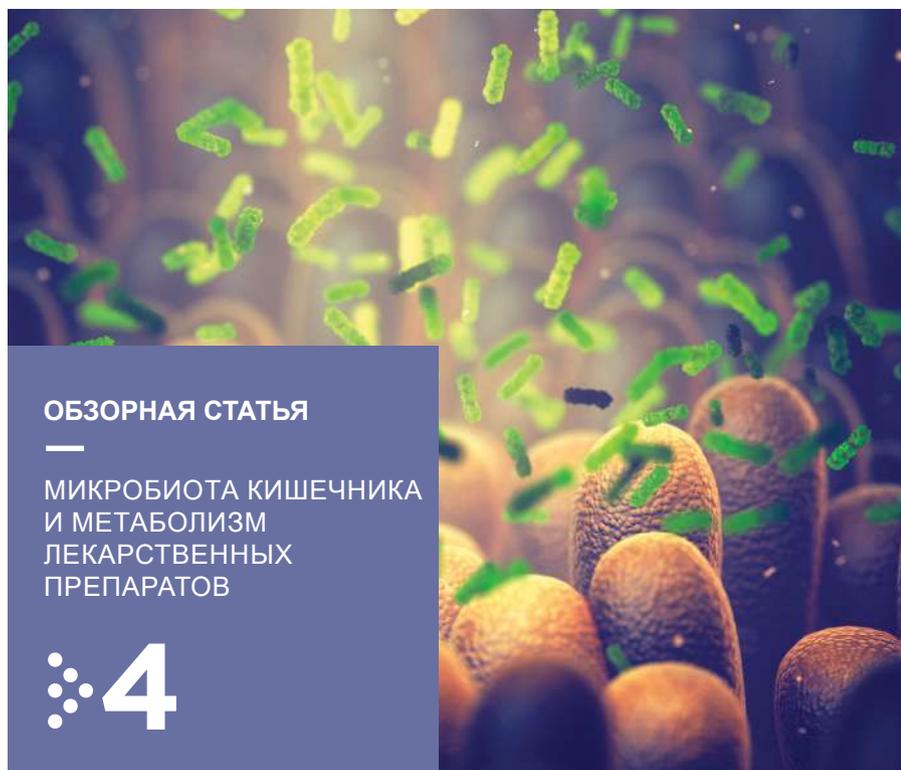
11



ИНФОРМАЦИОННЫЙ ВЕСТНИК BIOCODEX | ДЕКАБРЬ 2020



# СОДЕРЖАНИЕ

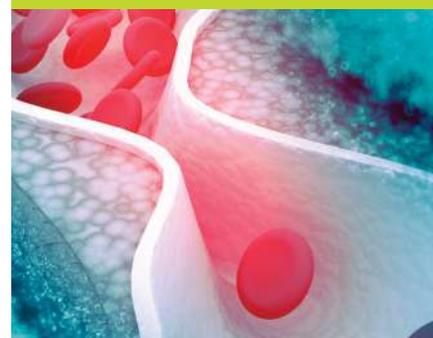


**ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ**  
—  
МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА  
И МЕТАБОЛИЗМ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ

4

**НАУЧНЫЕ РЕЦЕНЗИИ**  
—  
ВЗРОСЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ  
ДЕТИ

8



**МИКРОБИОТА  
И COVID-19**  
—  
НОВОСТИ КОНГРЕССА

12

**ОБЗОР  
ЛИТЕРАТУРЫ**  
—

16



**НОВОСТИ**  
—  
ИНСТИТУТ МИКРОБИОТЫ  
БИОКОДЕКС  
ФОНД МИКРОБИОТЫ  
БИОКОДЕКС

19

# ОТ РЕДАКТОРОВ



**Доктор Максим Прост**

*Директор по медицинским вопросам,  
Франция*



**Камилла Обри, PhD**

*Глобальный менеджер по медицинским  
вопросам*

**“ МИКРОБИОТА, КАК НАСТОЯЩАЯ ФАБРИКА ПО ПРОИЗВОДСТВУ ФЕРМЕНТОВ, МОЖЕТ ОКАЗЫВАТЬ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ, ПРЕВРАЩАЯ НЕАКТИВНЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ В АКТИВНЫЕ ФОРМЫ, ИЛИ, НАОБОРОТ, НЕГАТИВНОЕ, НАРУШАЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ И ЕГО РЕЦЕПТОРОМ.**

**”**

**У**важаемые читатели, на протяжении ряда лет появляются сообщения о влиянии некоторых лекарственных препаратов на состав микробиоты и, как следствие, на ее функции. Самыми известными из них являются антибиотики, но стоит также упомянуть ингибиторы протонной помпы и метформин. И наоборот, какое влияние микробиота оказывает на лекарственные препараты? Роль микробиоты кишечника в метаболизме лекарств, открытая и изученная совсем недавно, может объяснить межиндивидуальные различия в эффективности некоторых препаратов в зависимости от индивидуальных особенностей состава микробиоты. Микробиота, как настоящая фабрика по производству ферментов, может оказывать положительное влияние, превращая неактивные предшественники в активные формы, или, наоборот, негативное, нарушая взаимодействие между лекарственным препаратом и его рецептором. При приеме внутрь, что бывает чаще всего, или парентеральном введении, когда метаболиты попадают в кишечник с желчью, микробиота может влиять на любой препарат.

В этом выпуске профессор Бальскус использует несколько примеров, чтобы обрисовать, как микробиота кишечника участвует в метаболизме некоторых препаратов и влияет на их эффективность. Она также приводит исследования, в которых изучаются механизмы влияния отдельных лекарств на метаболическую активность микробиоты. В конце она обсуждает важность учета метаболической роли микробиоты при разработке новых препаратов.

Еще одна сфера, в которой также говорят о роли микробиоты, — респираторные инфекции. Недавно удалось показать уменьшение количества некоторых видов бактерий, продуцирующих бутират, у пациентов с SARS-CoV-2 (предварительные результаты). Помимо этого, 7-20% людей с SARS-CoV-2 испытывают диарею, что также влияет на кишечник.

Профессор Троттейн, который изучает ось «кишечник-легкие», обсуждает изменения кишечной микробиоты, наблюдаемые при вирусных респираторных инфекциях, а также последствия такого дисбиоза. Он также описывает то, как микробиота влияет на борьбу организма с респираторными инфекциями, и потенциальную пользу ее модуляции для их предотвращения.

Приятного чтения.



## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

# МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Микробиота кишечника превращает одни химические соединения, поступающие с пищей, включая пероральные низкомолекулярные препараты, в другие. Этот метаболизм, который может существенно различаться у разных пациентов, влияет на эффективность препаратов как в положительном, так и отрицательном отношении, а также может влиять на токсичность. Последние 10 лет растет понимание того, что кишечная микробиота способна влиять на метаболизм лекарственных препаратов, в какой-то мере определяя межиндивидуальную вариабельность реакций на них. Мы рассмотрим эту тему, уделяя особое внимание недавним открытиям и их потенциальному влиянию на лечение пациентов и создание лекарств в будущем.



**Профессор Эмили П. Бальскус**  
*Кафедра химии и биохимии, Гарвардский университет, Кембридж, США*

Триллионы микроорганизмов, населяющих кишечник человека, несут в себе набор генов, в количественном отношении значительно превосходящий геном хозяина. Многие из этих генов кодируют белковые катализаторы или ферменты, которые позволяют кишечным микробам осуществлять широкий спектр химических реакций, расширяя метаболические возможности человеческого организма. Отличительной чертой кишечного микробного метаболизма является его изменчивость. Так же, как состав микробиоты варьирует от человека к человеку, отличны и ее метаболические возможности. По мере того, как мы продолжаем открывать связи между микробиотой кишечника, состоянием здоровья и исходами болезней, становится все более важным охарактеризовать микробный метаболизм на молекулярном уровне.

Одним из важных свойств микробиоты кишечника является ее способность химически модифицировать структуру низкомолекулярных препаратов [1]. Те препараты, которые принимаются внутрь, сталкиваются с кишечными микробами либо до всасывания в тонкой кишке, либо, если имеют плохую биодоступность, в толстой кишке.

Перорально или парентерально вводимые препараты или их метаболиты также достигают микробиоты при выведении с желчью в кишечник. Поскольку фармакологическая активность лекарств напрямую связана с их химической структурой, микробный метаболизм может оказывать на нее большое влияние.

## ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ НА МЕТАБОЛИЗМ ПРЕПАРАТОВ

Превращения лекарственных препаратов под действием микробов кишечника могут сильно влиять на эффективность (рис. 1). Препараты содержащие азогруппу представляют собой пример, когда для получения активного фармакологического соединения может потребоваться микробный метаболизм «пролекарств» (неактивных предшественников). Эти знания позволили разработать препараты, высвобождающиеся в толстой кишке в ходе метаболической активности микроорганизмов.



Исследования метаболизма препаратов под действием микробов кишечника начались более 80 лет назад с открытия, что один из первых антибиотиков, пронтозил, представляющий собой азосоединение, неактивное по отношению к бактериальным изолятам, но проявляющее бактерицидные свойства *in vivo*, подвергается восстановлению микробиотой кишечника с образованием активного соединения — сульфаниламида. За последующие годы были описаны другие примеры метаболизма соединений, опосредованного кишечными микробами, часто изменяющего эффективность или токсичность для пациентов. Что важно, несмотря на эти сведения, возможность метаболизма под действием микробов кишечника, как правило, не рассматривается при разработке или введении лекарственных препаратов.

Метаболизм, опосредованный микробиотой кишечника, также может негативно влиять на активность лекарств, нарушая их взаимодействие с мишенями. Одним из примеров является препарат натурального происхождения дигоксин, применяемый для лечения сердечных заболеваний. У 5-10% пациентов микробиота кишечника восстанавливает а,β-ненасыщенное лактоновое кольцо дигоксина с образованием дигидродигоксина. Эта незначительная модификация, которую выполняет кишечная бактерия *Eggerthella lenta*, значительно снижает прочность связывания дигоксина с его мишенью — Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФ-азой, что ведет к потере эффективности [2]. Другой яркий пример — терапия первой линии болезни Паркинсона с помощью L-допа. Превращение L-допа в дофамин под действием ферментов в головном мозге имеет решающее значение для облегчения симптомов. В ходе микробного метаболизма L-допа в кишечнике также образуется дофамин [3,4]. Поскольку дофамин, образующийся на периферии, не может преодолеть гематоэнцефалический барьер, эта может снизить количество L-допа, попадающее в головной мозг.

Наконец, помимо снижения активности, химические модификации препаратов под действием кишечных микробов могут вызывать нежелательную токсичность. Например, микробный метаболизм в кишечнике обуславливает летальность при совместном применении противовирусного препарата соривудина с фторпиримидиновыми химиотерапевтическими средствами. Этот результат связан с микробным

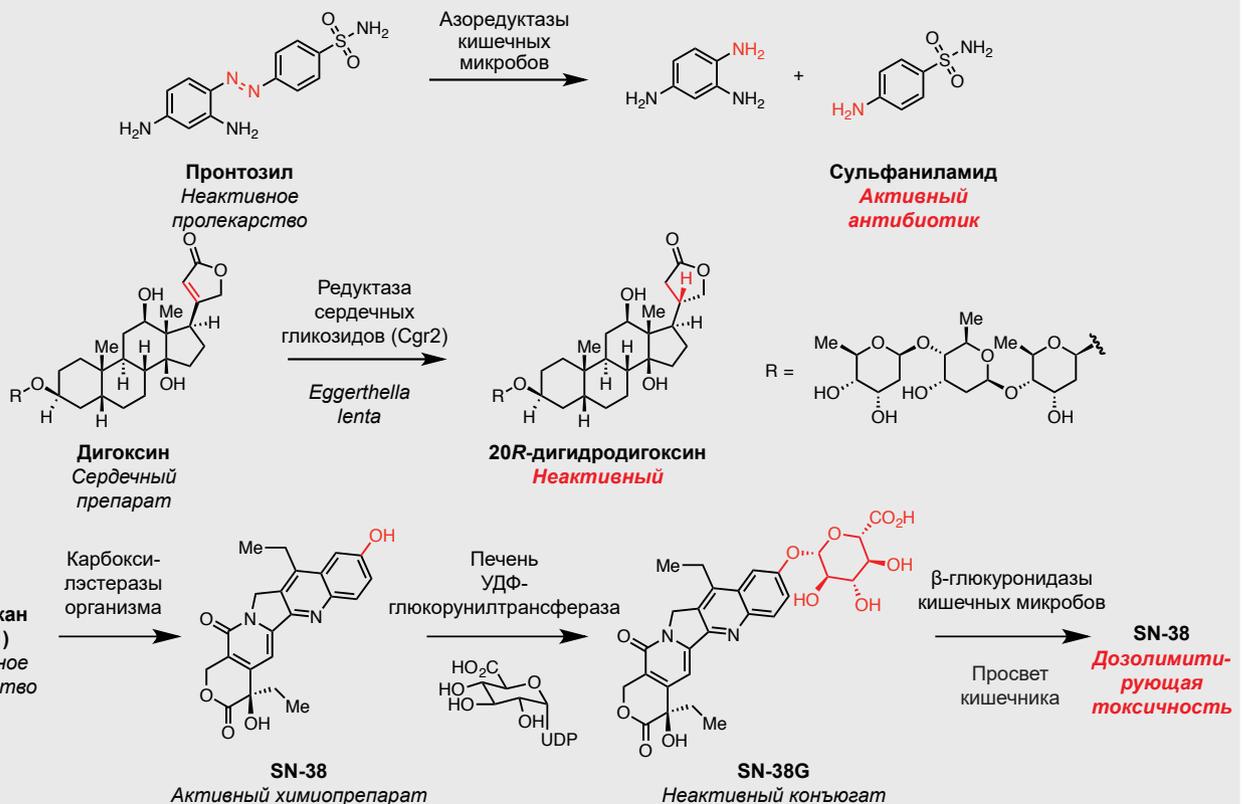
метаболизмом соривудина в кишечнике с образованием бромовинилаурацила. Этот метаболит ингибирует ключевой фермент организма, участвующий в детоксикации 5-фторурацила, что повышает его концентрацию до летального уровня.



Химические превращения препаратов под действием кишечных микробов часто опосредованы реакциями восстановления и гидролиза, тогда как в организме человека это окисление и конъюгация с более полярными соединениями для облегчения выведения. Микробный метаболизм часто оказывает противоположное влияние на доступность лекарств, продлевая период их циркуляции в организме. Однако превращения лекарств под действием микробов не обязательно должны отличаться от таковых в организме человека, чтобы влиять на их действие. Недавние исследования противовирусного препарата бривудина показывают, что метаболические превращения под действием микроорганизмов могут влиять на фармакокинетику препаратов, даже если они полностью соответствуют превращениям препарата в организме человека [5].

#### ▼ РИСУНОК 1

#### Влияние кишечных микроорганизмов на метаболизм препаратов



Важной характеристикой метаболизма кишечных микробов является его вариабельность у разных пациентов, что связано с изменчивостью микробиоты кишечника. Хотя некоторые виды метаболической активности обнаруживаются у многих организмов, другие осуществляются небольшой, малочисленной группой кишечного сообщества. Метаболизм может варьироваться между отдельными штаммами одного и того же вида, поскольку даже близкородственные бактерии могут иметь большие различия в геномах. Поэтому неудивительно, что состав микробного сообщества часто является плохим показателем метаболизма, а спектр метаболических превращений отдельных препаратов может быть обширным у одних и отсутствовать у других. Эти различия, вероятно, имеют важные, но не совсем понятные последствия для пациентов, получающих различные низкомолекулярные препараты.

## ПОНИМАНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

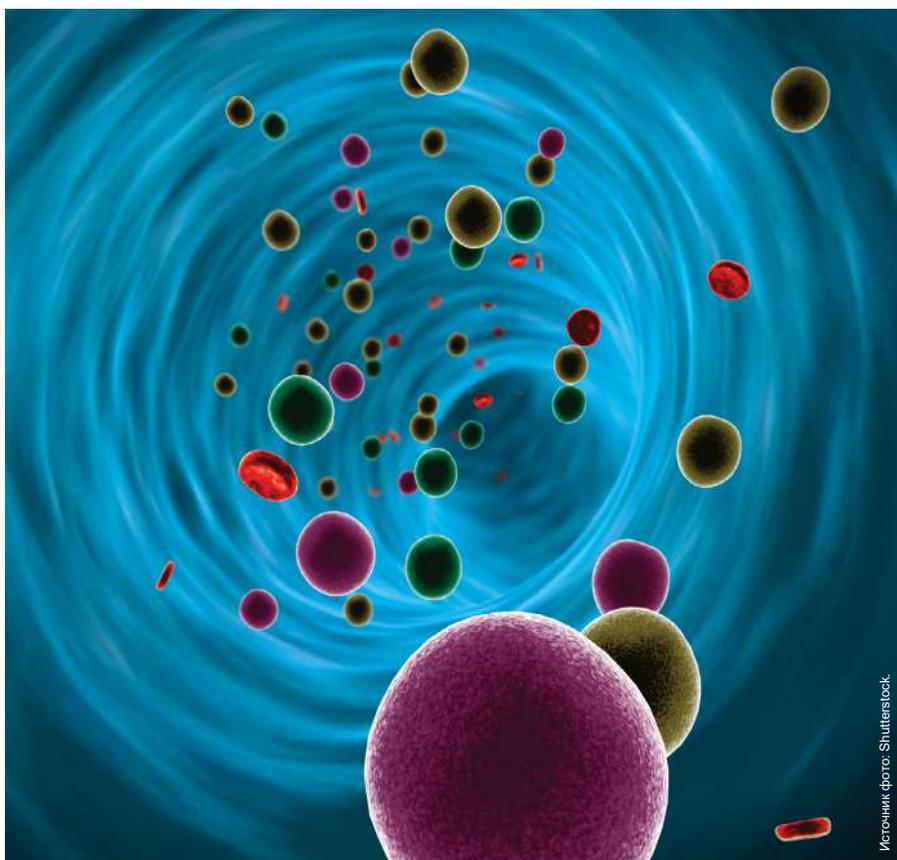
Чтобы полностью понять метаболизм лекарственных препаратов под действием микроорганизмов в кишечнике, необходимо связать отдельные реакции с конкретными микробами, генами и ферментами. Выявление конкретных микробов, метаболизирующих лекарственные препараты, как правило, необходимо для проведения последующих исследований механизмов их действия. Этого можно достичь путем скрининга микробных изолятов кишечника или выделения метаболизирующих организмов непосредственно из сложных образцов микробиоты кишечника. Следующим важным шагом является соотнесение конкретных метаболических реакций с генами и ферментами. Это имеет решающее значение для изучения метаболизма в сложных кишечных сообществах, поскольку гены, кодирующие метаболические ферменты, позволяют обнаруживать и прогнозировать индивидуальные особенности метаболизма препаратов, изучая микробные геномы и данные секвенирования микробиома. Связывание метаболических реакций с микробными генами может быть выполнено несколькими способами, включая рациональный поиск ферментов с необходимыми каталитическими свойствами в геномах, использование секвенирования РНК для идентификации генов, которые специфически активируются при наличии в среде препарата, а также использование сравнительной геномики для связывания генов с метаболическими реакциями.



По оценкам, 70% кишечных микробов не культивируются, поэтому их деятельность сложно охарактеризовать. Группа ученых с помощью методов функциональной метагеномики, позволяющих вводить ДНК, выделенную непосредственно из сложной микробиоты, в гетерологичный организм, выделила бактериальный фермент кишечника, метаболизирующий гидрокортизон [6]. Ферменты, метаболизирующие холестерин, были недавно обнаружены в некультивируемых кишечных бактериях путем сопоставления присутствия микробных генов в микробиомах с данными метаболомики [7]. Обе стратегии могут быть полезны при исследовании метаболизма лекарственных препаратов некультивируемыми микроорганизмами.

## ВЫЯВЛЕНИЕ НОВЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ

До 2019 г. было известно около 60 примеров микробного метаболизма лекарственных препаратов в кишечнике. В двух недавних исследованиях с помощью методов высокопроизводительного скрининга и других экспериментальных техник был проведен крупномасштабный анализ метаболических реакций, осуществляемых кишечными микроорганизмами, что значительно расширило наши знания в этой сфере. Goodman и соавт. проанализировали 76 изолятов бактерий, обитающих в кишечнике человека, на способность метаболизировать 271 низкомолекулярный лекарственный препарат и обнаружили, что 2/3 препаратов метаболизируются как минимум одним микроорганизмом [8]. Другая группа провела аналогичный анализ 575 препаратов с использованием образца микробиома кишечника пациента *ex vivo* и обнаружила 45 новых реакций [6]. Полученные данные позволяют предположить, что количество лекарств, метаболизирующихся таким образом, может быть еще больше. Однако подавляющее большинство этих недавно описанных реакций еще не удалось наблюдать *in vivo*, поэтому их реальное клиническое значение неизвестно.



## СПОСОБЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КИШЕЧНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

После обнаружения способности микробиоты кишечника метаболизировать низкомолекулярные лекарственные препараты, естественно, возник вопрос, как можно контролировать эту активность, что важно для оценки влияния такого метаболизма на эффективность препаратов и коррекции лечения в необходимых случаях. Для достижения этой цели используются различные методы. С помощью модели гнотобиотических животных (стерильные животные, кишечник которых колонизируется определенной микробиотой по выбору исследователя) можно сравнить сообщества, содержащие в кишечнике штаммы микроорганизмов, метаболизирующие лекарственные препараты, или их мутантные формы, не обладающие соответствующей метаболизирующей активностью. Полезность такого подхода была хорошо проиллюстрирована исследованиями бривудина в лаборатории Goodman (Goodman lab) [5].

Однако генетические манипуляции *in vivo* являются сложной задачей и часто требуют альтернативных подходов. Одна из возможных стратегий — использовать знания о физиологии кишечных бактерий для управления микробиотой с помощью диеты. Например, было отмечено, что присутствие L-аргинина уменьшает метаболизм дигоксина за счет деятельности *E. lenta* [2]. Далее авторы показали, что скормливание богатого белками рациона мышам-гнотобиотам, колонизированным *E. lenta*, ведет к снижению интенсивности процессов инактивации лекарственных препаратов *in vivo*.

Еще одна интересная стратегия — поиск низкомолекулярных соединений, подавляющих активность ферментов кишечных микробов, метаболизирующих лекарственные препараты, как это было впервые сделано в лаборатории Рединбо при изучении метаболизма иринотекана. Иринотекан — пролекарство, которое метаболизируется

в клетках организма до активного ингибитора топоизомеразы SN-38. SN-38 метаболизируется в клетках организма посредством глюкуронизации, в результате чего образуется неактивный конъюгат (SN-38G), который выводится в кишечник, где глюкуроновая группа удаляется β-глюкуронидазой (GUS) кишечных бактерий. Эта реактивация оказывает дозозимитирующее токсическое действие на желудочно-кишечный тракт. Группа Redinbo использовала методы высокопроизводительного скрининга на мышинной модели для выявления селективных ингибиторов GUS кишечных бактерий и обнаружила, что они предотвращают тяжелые побочные эффекты иринотекана [9]. Последующая работа показала, что эти соединения увеличивают эффективность и ограничивают токсичность иринотекана [10]. В целом эти данные представляют собой убедительное доказательство правильности концепции терапевтического воздействия на метаболизм кишечных бактерий и открывают широкие возможности поиска новых ингибиторов.

## ПЛАНЫ НА БУДУЩЕЕ

Успехи в разработке ингибиторов GUS в качестве потенциальных лекарственных препаратов явно говорят о том, что понимание метаболизма кишечных микроорганизмов на молекулярном уровне в итоге может принести пользу пациентам. Еще одна область, которую можно изменить с помощью этих знаний, — это прецизионная медицина. Понимая, как определенные препараты метаболизируются кишечными микробами, врачи рано или поздно смогут использовать данные секвенирования микробиома или результаты диагностического анализа микробиоты для принятия решения о том, следует ли назначать пациенту определенные препараты и каким образом это делать.

Растущее понимание кишечного микробного метаболизма лекарственных препаратов также может повлиять на сам процесс создания лекарств. Зная о связи некоторых функциональных групп, которые, как известно, метаболизируются кишечными бактериями, с токсичностью и побочными эффектами, медицинские химики обычно избегают их включения в состав препаратов. Можно представить себе выявление новых, непредвиденных метаболических превращений на ранних стадиях разработки препаратов с помощью отдельных кишечных микробов или их сложных сообществ

в анализах *ex vivo*, аналогично тому, как потенциальные препараты обычно изучают с помощью ферментов человека. Различия в составе и функциях кишечной микробиоты у животных и человека следует учитывать в доклинических и клинических исследованиях.

Наконец, может быть целесообразно включить сбор образцов микробиома и анализ метаболизма лекарственных препаратов в клинические исследования. Анализ связи между особенностями метаболизма и различиями в токсичности или эффективности может помочь в интерпретации результатов таких исследований и определении целевых групп пациентов.

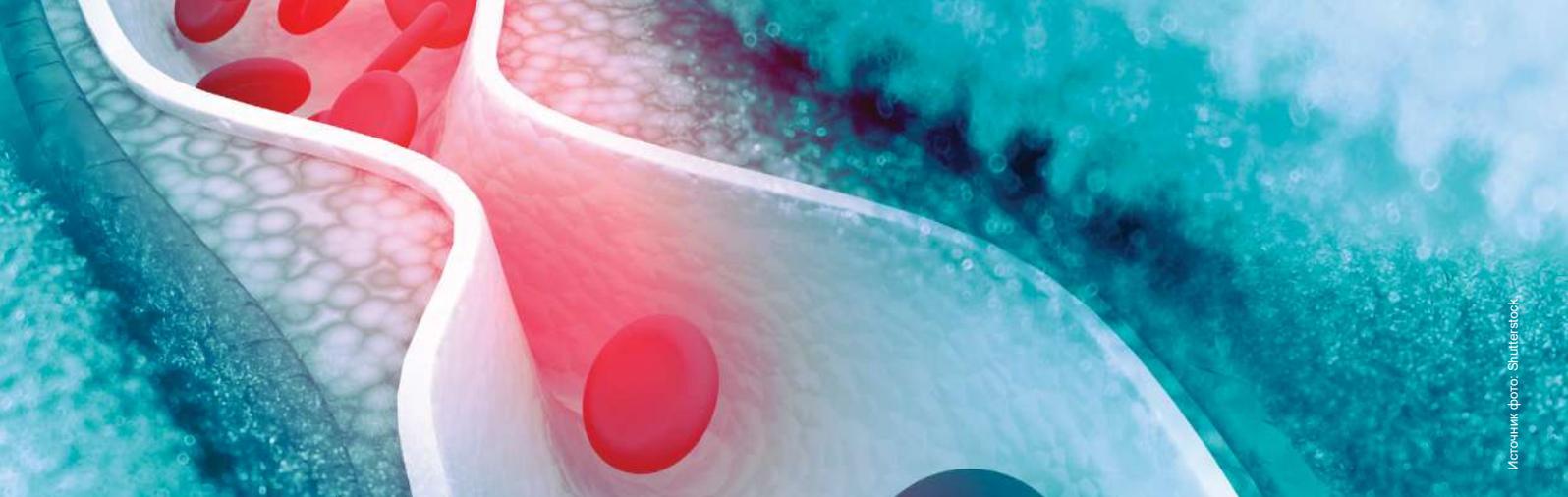
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за последнее десятилетие мы стали свидетелями большого прорыва в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе метаболизма кишечных микроорганизмов и его влияния на эффективность лекарственных препаратов. Дальнейшая работа в этой захватывающей области будет способствовать развитию прецизионной медицины и открытию новых лекарств.



### Список литературы

1. Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus EP. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science* 2017 ; 356 : eaag2770. - 2. Haiser HJ, Gootenberg dB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Escherichia coli*. *Science* 2013 ; 341 : 295-8. - 3. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, turnbaugh PJ, Balskus EP. discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science* 2019 ; 364 : eaau6323. - 4. Van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy Ao, Castejon M, Keshavarzian A, van dijk G, El Aidy S. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 310. - 5. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science* 2019 ; 363 : eaat9931. - 6. Javdan B, Lopez JG, Chankhamjon P, et al. Personalized mapping of drug metabolism by the human gut microbiome. *Cell* 2020 ; 181 : 1661-9. - 7. Kenny DJ, Plichta D, Shungin D, et al. Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level *Cell Host Microbe* 2020 ; 28 : 245-257. - 8. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature* 2019 ; 570 : 462-7. - 9. Wallace Bd, Wang H, Lane Kt, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science* 2010 ; 330 : 831-5. - 10. Bhatt AP, Pellock SJ, Biernat KA, et al. targeted inhibition of gut bacterial β-glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 ; 117 : 7374-81.



Источник фото: Shutterstock

## НАУЧНЫЕ РЕЦЕНЗИИ ВЗРОСЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ



**Профессор Гарри Сокол**

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

# ❖ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ПОД ДЕЙСТВИЕМ НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫХ БАКТЕРИЙ, ОБИТАЮЩИХ В КИШЕЧНИКЕ ЧЕЛОВЕКА, ВЛИЯЕТ НА ЕГО УРОВЕНЬ В ОРГАНИЗМЕ

Комментарии к оригинальной статье Кенни и соавт.  
(*Cell Host & Microbe* 2020 [1])

Микробиом человека обладает обширными метаболическими возможностями, но наше понимание механизмов, связывающих микроорганизмов кишечника с метаболизмом человека, остается ограниченным. Авторы этой статьи изучали превращение холестерина под действием микробиоты кишечника в плохо всасывающийся стерол копростанол, чтобы заложить фундамент для последующего выявления функциональных ферментов и микроорганизмов. Объединив данные метагеномики и метаболомики, полученные в различных когортах людей, с уже известными биохимическими и экспериментальными данными, авторы предсказали существование и обнаружили группу микробных холестериндегидрогеназ, участвующих в образовании копростанола. Эти ферменты кодируются генами *ismA* и обнаруживаются в группе некультивируемых микроорганизмов, которые обнаруживаются в самых различных популяциях людей. Обладатели копростанол-продуцирующих микроорганизмов имеют гораздо более низкий уровень холестерина в кале и более низкий уровень общего холестерина в сыворотке, что аналогично эффекту некоторых вариантов человеческих генов, участвующих в гомеостазе липидов. Таким образом, микробный метаболизм холестерина может играть важную роль в снижении его концентрации в кишечнике и сыворотке крови, напрямую влияя на здоровье человека.

## ЧТО МЫ УЖЕ ЗНАЕМ ПО ЭТОЙ ТЕМЕ?

Холестерин — важнейшая биомолекула, которая является структурным компонентом мембран всех клеток животных, а также предшественником стероидных гормонов, витамина D и желчных кислот. Считается, что на его концентрацию в сыворотке крови

влияют два основных источника: эндогенный холестерин, синтезируемый в печени, и экзогенный холестерин, получаемый из пищи животного происхождения (рис. 1). Холестерин, синтезируемый в гепатоцитах, транспортируется в желчный пузырь и затем секретруется в тонкую кишку вместе с другими солями желчных кислот. В кишечнике билиарный холестерин (~1-2 г/сут) смешивается с пищевым холестерином (~0,2-0,4

г/сут), а затем они опять поступают в энтероциты, где упаковываются в липопротеиновые частицы и секретируются в плазму. Гиперхолестеринемия является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые обуславливают 1/4 всех смертей в промышленно развитых странах.

Снижение транспорта холестерина в кишечнике — клинически доказанная стратегия снижения уровня холестерина в сыворотке. Некоторые микроорганизмы метаболизируют и модифицируют пищевые и эндогенные молекулы в тонком кишечнике. Поскольку холестерин из обоих источников холестерина проходит через кишечник, его микробиота может влиять на уровень холестерина в сыворотке. Действительно, при переносе микробиоты от людей с повышенным уровнем холестерина в сыворотке мышам, у последних также может возникнуть гиперхолестеринемия [2, 3]. В других исследованиях показано, что перенос определенных видов бактерий может приводить к снижению уровня холестерина [4]. Однако точные механизмы, лежащие в основе этих наблюдений, в настоящее время неизвестны. Микробиота кишечника может оказывать понижающее действие на уровень холестерина за счет метаболизма кишечного холестерина до копростанола (рис.1), что ведет к снижению всасывания холестерина из кишечника.



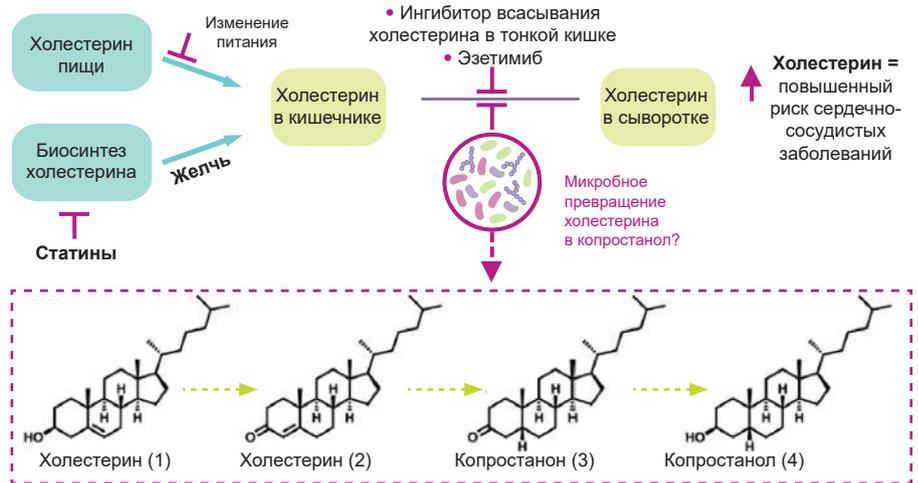
## ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ

- Некоторые бактерии кишечной микробиоты человека содержат ферменты семейства *ismA*, способные расщеплять холестерин.
- Наличие *ismA*+ видов в кишечной микробиоте ассоциируется с более низким уровнем холестерина в кале и сыворотке крови.
- Влияние *ismA*+ видов на уровень холестерина в сыворотке крови соответствует таковому определенных генов человека

Трансформирующая способность микробиоты известна еще с начала 1900-х. Кишечные бактерии со сходными физическими и биохимическими характеристиками, образующие копростанол, обнаружены у крыс, бабуинов и человека. Однако большинство этих штаммов в настоящее время недоступны, а их генетический материал никогда не секвенировался. Первые работы показали, что образование копростанола этой группой кишечных бактерий происходит по непрямому восстановительному пути, включающему начальное окисление холестерина (1) до холестенона (2) с последующим восстановлением двойной связи d4,5 с образованием копростанона (3), и последующее повторное восстановление кетона с образованием копростанола (4) (рис. 1). Бактериальные ферменты, ответственные за этот метаболизм, никогда не были идентифицированы. Недавно появились работы, где говорится об участии в этом процессе других, филогенетически более далеких, микроорганизмов [5]. Хотя попытки выяснить, как микробный метаболизм холестерина в кишечнике влияет на его уровень в сыворотке крови человека, продолжают уже более 100 лет, раскрыть все молекулярные механизмы этого процесса еще не удалось в связи с ограниченностью знаний о кишечных микробах, их генах и ферментах, ответственных за образование копростанола.

### ▼ Рисунок 1 Уровень холестерина в сыворотке крови важен для здоровья человека и может регулироваться множеством факторов, включая потенциальный метаболизм холестерина за счет микробиоты кишечника.

Уровень холестерина в кишечнике зависит от его поступления с пищей и желчью. Изменение диеты или использование статинов влияет на уровень холестерина в кишечнике, в то время как применение эзетимиба блокирует всасывание холестерина в кишечнике. Микробный метаболизм холестерина в кишечнике может также способствовать снижению всасывания холестерина в кишечнике, что ведет к снижению уровня холестерина в сыворотке. Возможный метаболический путь микробного превращения холестерина (1) в копростанол (4) в микробиоте включает образование промежуточных продуктов в виде холестенона (2) и копростанона (3).



## КАКОВА ЦЕННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ?

Авторы использовали разнообразные подходы для обнаружения бактериальных ферментов в кишечнике. Их стратегия, основанная на корреляциях между метагеномическими и метаболомическими данными, полученными в разных группах людей, позволила идентифицировать и охарактеризовать большое семейство ферментов холестериндегидрогеназы в группе некультивируемых кишечных бактерий, превращающих холестерин в копростанол. Во-первых, фермент, ответственный за первый этап превращения холестерина, называемый *ismA*, был обнаружен в *Eubacterium coprostanoligenes*, которая уже известная этой функцией. Затем данные секвенирования генома этих бактерий, полученных от различных когорт людей, позволили выявить гомологичные ферменты в группе некультивируемых анаэробных бактерий.

Присутствие генов *ismA* в микробиоме ассоциировалось с наличием копростанола и более низким содержанием холестерина в кале. Наконец, чтобы доказать способность этих бактерий, метаболизирующих холестерин, влиять на здоровье человека, авторы показали, что присутствие генов *ismA* в метагеномах человека сопряжено со снижением концентрации общего холестерина в сыворотке крови, что соответствует

эффектам некоторых генов человека, участвующих в липидном гомеостазе.

## КАКОВА ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЭТИХ РЕЗУЛЬТАТОВ?

В целом, эти результаты подтверждают роль бактериального метаболизма в регулировании уровня холестерина в кишечнике и, что более важно, в крови. Эта работа открывает пути к использованию микробиоты кишечника в качестве биомаркера, позволяющего прогнозировать уровень холестерина (и его повышение), и созданию лекарственных препаратов, влияющих на микробиоту.

## ❖ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты этого исследования подчеркивают роль микробиоты кишечника в метаболизме холестерина, что влияет на его уровень в сыворотке. Микробиота кишечника может скоро стать мишенью для холестерин-снижающей терапии.

### Список литературы

1. Kenny dJ, Plichta dR, Shungin d, et al. Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level. *Cell Host Microbe* 2020 ; 28 : 245-57.
2. Le Roy t, Lécuyer E, Chassaing B, et al. the intestinal microbiota regulates host cholesterol homeostasis. *BMC Biol* 2019 ; 17 : 94.
3. Rothschild d, Weissbrod o, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018 ; 555 : 210-5.
4. Parks dH, Imelfort M, Skennerton Cl, Hugenholtz P, Tyson GW. CheckM: assessing the quality of microbial genomes recovered from isolates, single cells, and metagenomes. *Genome Res* 2015 ; 25 : 1043-55.
5. Gerard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P, Juste C. Bacteroides sp. strain d8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol* 2007 ; 73 : 5742-9.

## НАУЧНЫЕ РЕЦЕНЗИИ ДЕТИ

# ПРОФИЛИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ СЛИЗИСТОЙ КИШЕЧНИКА И КАЛА В СОЧЕТАНИИ С ОЦЕНКОЙ КИШЕЧНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Комментарии к оригинальной статье Романи и соавт. (*Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2020 [1])

В первые недели жизни микробиота играет решающую роль в поддержании здоровья, действуя как барьер против вторжения патогенов и поддерживая иммунный гомеостаз кишечника. У новорожденных с кишечной ишемией зарегистрированы случаи нарушения фекальной микробиоты. Целью исследования было изучение микробиоты кала и слизистой кишечника, а также иммунной системы слизистой у этих детей.

14 новорожденным была выполнена резекция кишечника по поводу кишечной ишемии. В зависимости от степени поражения были выделены две группы детей: с распространенной и очаговой ишемией кишечника. Выявлены различия между детьми обеих групп по характеристикам микробиоты кала и слизистой.

### ЧТО МЫ УЖЕ ЗНАЕМ ПО ЭТОЙ ТЕМЕ?

Микробиота кишечника новорожденных характеризуется более низким бактериальным разнообразием и более высокой долей патогенных бактерий. Более того, их кишечная иммунная система еще не сформировалась. Эти два фактора влияют на эпителиальный барьер кишечника и усиливают продукцию провоспалительных медиаторов. Некротизирующий энтероколит (НЭК) представляет собой ишемическое

и воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, которое возникает у недоношенных новорожденных. Патофизиология НЭК изучена мало, но известно, что при этом имеет место дисбактериоз кишечника и воспалительный процесс в нем. Использование антибиотиков и антацидов способствует развитию дисбактериоза, а также увеличивает риск развития НЭК. Новорожденные также могут страдать от других ишемических и воспалительных заболеваний, таких как заворот тонкой кишки



### Профессор Эммануэль Мас

Отделение гастроэнтерологии и нутрициологии, Детская больница, Тулуза, Франция

и очаговая перфорация желудочно-кишечного тракта.

### КАКОВА ЦЕННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ?

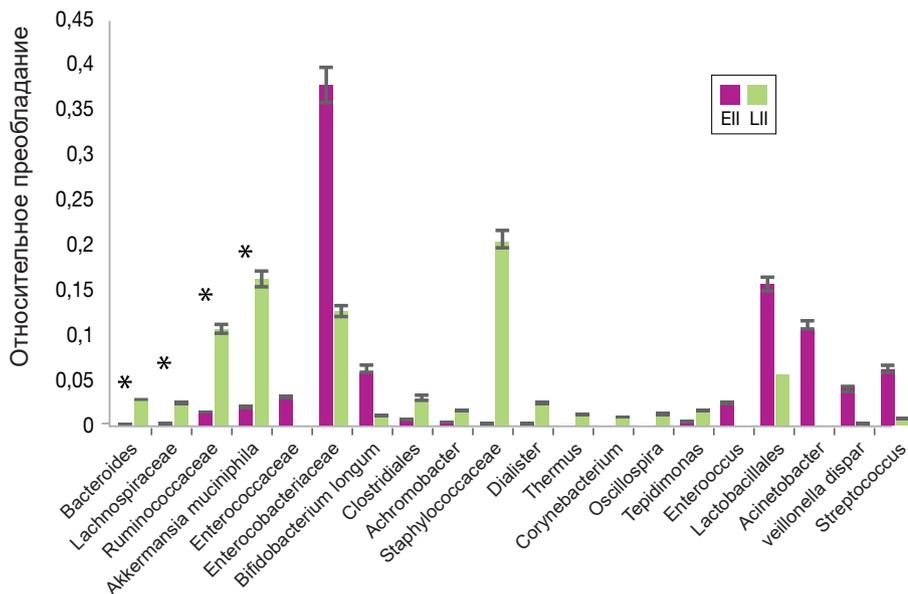
Авторы этого одноцентрового пилотного исследования определяли состав микробиоты кала (МК) и микробиоты слизистой (МС), а также профиль мононуклеарных клеток и провоспалительных цитокинов в собственной пластинке слизистой у доношенных и недоношенных новорожденных. У 7 младенцев имела место распространенная ишемия кишечника (РИК) (5 случаев НЭК, 1 случай заворота тонкой кишки и 1 – тотальной ишемии толстой кишки), у 7 – очаговая ишемия кишечника (ОИК) (4 изолированных перфорации и 3 случая атрезии кишечника). МК 9 доношенных новорожденных использовали в качестве контроля.

По сравнению с новорожденными с ОИК, МС детей с РИК содержала больше бактерий вида *Proteobacteria* ( $n = 0,049$ ) и меньше *Bacteroidetes* ( $n = 0,007$ ) и *Verrucomicrobia* ( $n = 0,01$ ) (рис. 1), а также представителей *Bacteroides*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и *Akkermansia muciniphila* ( $n < 0,05$ ).

МК была менее разнообразной (индекс Шеннона) у детей с РИК чем с ОИК ( $n = 0,01$ ). Относительное количество *Proteobacteria* и *Firmicutes* в составе МС было одинаковым в обеих группах

▼ РИСУНОК ①

Представители микробиоты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в исследуемых группах.



( $p < 0,05$ ). У детей с ОИК было больше представителей Enterobacteriaceae, а у детей с РИК – Ruminococcaceae, Bacteroides, Lachnospiraceae и Staphylococcaceae.

У детей с ОИК отмечалось больше В-, Т- и НК- (естественные киллеры) клеток, в частности CD3+ лимфоцитов и TH17 (рис. 2а), меньше регуляторов Т-лимфоцитов (Treg), и увеличение количества клеток, экспрессирующих TNF $\alpha$  (рис. 2b) и INF $\gamma$  (рис. 2c).

**КАКОВА ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЭТИХ РЕЗУЛЬТАТОВ?**

Результаты этого пилотного исследования подтверждают, что отсутствие бактериального разнообразия и преобладание Enterobacteriaceae являются факторами риска НЭК, так же как и уменьшение количества Akkermansia muciniphila.

Коррекция дисбиоза может устранить дисбаланс между TH17 и treg и уменьшить выработку медиаторов воспаления (TNF $\alpha$  и INF $\gamma$ ).



**ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ**

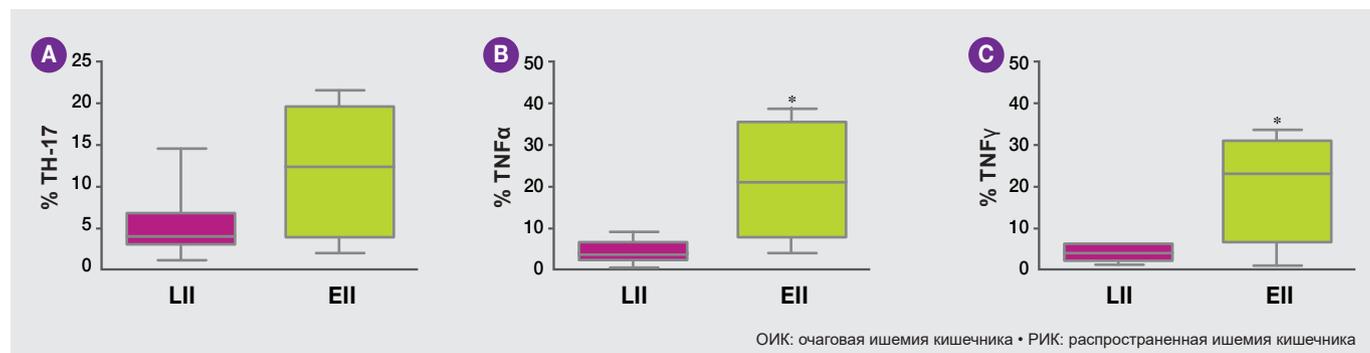
- Некротизирующий энтероколит – это тяжелая желудочно-кишечная патология, встречающаяся у недоношенных новорожденных
- В развитии воспалительных и ишемических процессов при НЭК может быть задействована фекальная и желудочно-кишечная микробиота

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Микробиота кала и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта обладают специфическими характеристиками у недоношенных новорожденных с ишемическими поражениями кишечника. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить роль этих бактерий в развитии воспалительных и ишемических процессов при НЭК.

▼ РИСУНОК ②

Иммунологический профиль слизистой кишечника в обеих группах: мононуклеарные клетки собственной пластинки, экспрессирующие IL-17 (A), TNF $\alpha$  (B) и INF $\gamma$  (C).



ОИК: очаговая ишемия кишечника • РИК: распространенная ишемия кишечника

Список литературы

1. Romani L, del Chierico F, Chiriaco M, et al. Gut mucosal and fecal microbiota profiling combined to intestinal immune system in neonates affected by intestinal ischemic injuries. *Front Cell Infect Microbiol* 2020 ; 10 : 59.

## МИКРОБИОТА И COVID-19

# ОСЬ КИШЕЧНИК-ЛЕГКИЕ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Новая инфекция (COVID-19), вызываемая коронавирусом (SARS-CoV-2) 19, напоминает нам о том, что взаимодействия между кишечной микробиотой и иммунной системой имеют важное значение при респираторных вирусных инфекциях. Респираторные вирусы могут вызывать симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, что подчеркивает роль системы легкие-кишечник в заболевании. Клинические исследования и экспериментальные модели показывают, что острые респираторные вирусные инфекции изменяют состав и функции кишечной микробиоты, которая вносит важный вклад в поддержание здоровья человека. Мы рассмотрим эти основные изменения и обсудим возможные причины развития дисбиоза кишечника. Мы также рассмотрим влияние дисбиоза кишечника, развивающегося во время инфекции, на исходы заболевания. В конце мы обсудим интервенционные стратегии, которые можно использовать для воздействия на микробиоту кишечника, чтобы уменьшить тяжесть респираторного вирусного заболевания.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Респираторные вирусные инфекции по-прежнему вызывают серьезную озабоченность во всем мире, поскольку являются серьезной социально-экономической и медицинской проблемой. Несмотря на кампании по вакцинации и арсенал противовирусных препаратов, грипп продолжает оставаться наиболее опасным с точки зрения числа инфицированных (5-10% мирового населения) и смертей (>600 000 в год). Наряду с ежегодными эпидемиями, каждые 10-20 лет грипп также вызывает пандемии, самой известной из которых является «испанка» 1918-1919 гг (50 миллионов смертей), а самой последней – пандемия гриппа H1N1 в 2009 г (400 000 дополнительных смертей) [1]. Как мы видим на примере COVID-19, пандемии не ограничиваются гриппом [2]. Что больше всего настораживает – это учащение

пандемий за последние несколько десятилетий. Это частично можно объяснить изменениями климата и деятельностью человека в целом.

## КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Микробиота кишечника играет важную роль в поддержании здоровья человека и имеет решающее значение в борьбе с (респираторными) инфекциями [3, 4]. Различные факторы могут изменить разнообразие и состав микробиоты кишечника, что ведет к дисбиозу. Среди них заболевания, такие как инфекции, хронические воспалительные процессы или нарушения обмена веществ могут вызвать глубокое изменение состава и функции кишечной микробиоты. Изменения кишечных бактериальных сообществ могут влиять на исход заболеваний даже в отдаленных органах (включая легкие) [3, 4], что подтверждено в экспериментах по переносу



### Доктор Франсуа Троттен

Центр изучения инфекционных заболеваний и иммунитета в Лилле, Университет Лилля, Больница Лилля, Пастеровский институт в Лилле, Франция

дисбиотической микробиоты. Ниже мы суммируем влияние острых респираторных вирусных инфекций на микробиоту кишечника.

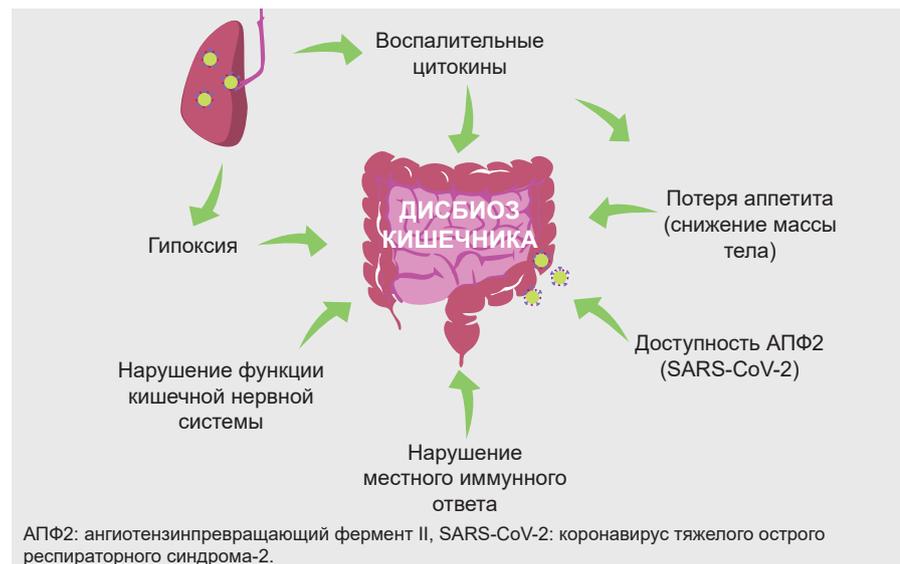
## РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ПРОВОДЯЩИЕ К ДИСБИОЗУ КИШЕЧНИКА

Данные клинических наблюдений указывают на развитие дисбиоза кишечной микробиоты при гриппе. При этом у больных гриппом H1N1 уменьшается содержание обычно многочисленных Actinobacteria, Erysipelotrichae, Clostridia и полезных продуцентов бутирата (Lachnospiraceae и Ruminococcaceae). С другой стороны, повышается содержание условно-патогенных микроорганизмов, таких как Escherichia-Shigella и Prevotella [5]. В экспериментальных (мышинных) моделях переходящий дисбиоз кишечника также обычно развивается через 5-7 дней после заражения [6-9]. Изменения происходят на таксономическом уровне без изменения альфа-разнообразия. Инфекция подавляет рост полезных бактерий, таких как Lactobacilli, Bifidobacteria и сегментированные нитчатые бактерии. Также поражаются многие виды, способные ферментировать пищевые волокна в короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Соответственно, при гриппе резко снижается продукция КЦЖК [9]. Подавление роста полезных комменсалов сочетается с чрезмерным ростом вредных бактерий, включая Gammaproteobacteria (Escherichia coli) и бактерии, разрушающие слизь, такие как Verrucomicrobia (Akkermansia)

## ▼ РИСУНОК 1

### Возможные причины развития дисбиоза кишечника при респираторной вирусной инфекции.

Влияние (и соответствующие причины) респираторной вирусной инфекции на микробиоту легких выходят за рамки настоящей статьи.



и Ruminococcus. Инфекция SARS-CoV-2 также вызывает изменения микробиоты кишечника у пациентов, в том числе уменьшение количества продуцентов бутирата, таких как Ruminococcaceae и Lachnospiraceae (Roseburia) [5, 10]. С другой стороны, у них отмечается увеличение относительной численности условно-патогенных бактерий, включая Streptococcus (класс Bacilli), Rothia и Actinomyces, и грибов (Aspergillus и Candida) [11]. В совокупности респираторные вирусные инфекции приводят к обеднению микробиоты полезными комменсалами и обогащению условно-патогенными микробами. Предполагают, что изменения в структуре, составе и функциональной активности кишечной микробиоты могут служить биомаркерами тяжести заболевания.

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

Вероятно, существует несколько причин развития дисбиоза кишечника при респираторных вирусных инфекциях, которые могут включать высвобождение воспалительных цитокинов и снижение потребления пищи (рис. 1). Заболевание вызывает значительную потерю массы тела из-за утраты аппетита.

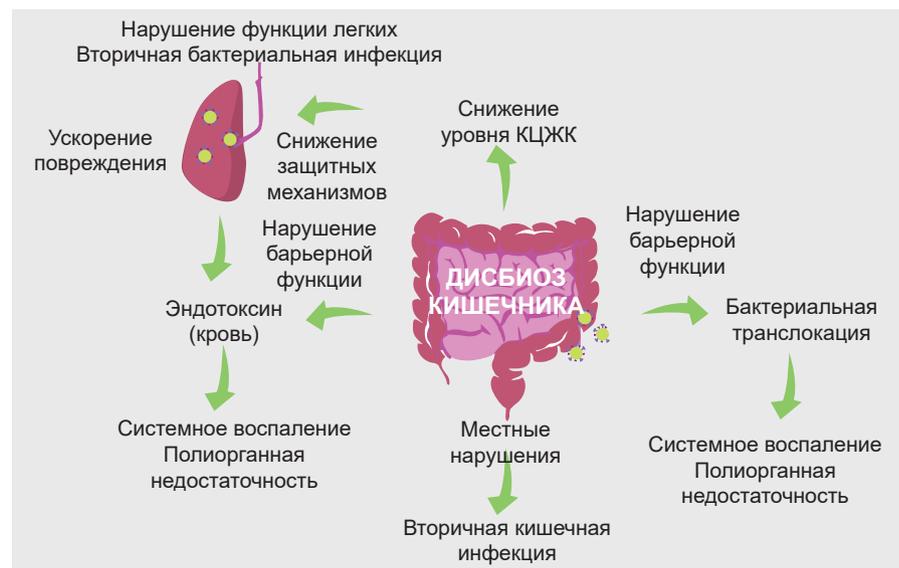
Эксперименты с парным кормлением мышей показывают, что быстрое снижение потребления пищи вызывает изменения микробиоты кишечника, почти идентичные наблюдаемым при гриппе [8]. Недавно установлена роль, которую играет TNFα при дисбиозе, связанном с отсутствием аппетита при вирусной инфекции [12]. Интерфероны I и II, необходимые для противовирусного ответа организма, также играют роль в развитии дисбиоза кишечника [5,6]. Гипоксия (один из симптомов острой респираторной вирусной инфекции), нарушение работы нервной системы

кишечника и местного иммунитета также могут участвовать в развитии дисбиоза кишечника [13] (рис. 1). В случае COVID-19, наряду с этими механизмами, местная репликация вируса также, вероятно, играет роль в дисбактериозе кишечника. Ангиотензинпревращающий фермент II (АПФ2), являющийся рецептором SARS-CoV-2, играет важную роль в поддержании микробной экологии кишечника. Можно ожидать, что отсутствие доступного АПФ2 во время инфекции SARS-CoV-2 способно повлиять на состав и функции микробиоты кишечника [13].

## ▼ РИСУНОК 2

### Возможные последствия дисбиоза кишечника при респираторной вирусной инфекции.

Изменение микробиоты кишечника при вирусной респираторной инфекции может вызывать или усугублять кишечные расстройства, утяжелять повреждение легких, а также способствовать возникновению системных нарушений и развитию бактериальной суперинфекции (за счет снижения врожденного иммунитета).



## ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА НА ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дисбиоз кишечника при респираторной вирусной инфекции может иметь местные и отдаленные последствия, а также повлиять на тяжесть заболевания и способствовать летальному исходу (рис. 2). У пациентов с респираторной вирусной инфекцией могут развиваться симптомы как при гастроэнтерите, такие как боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Эти нарушения можно объяснить изменениями микробиоты кишечника. Также нельзя исключить, что эти изменения, включая появление патобионтов и бактерий, разрушающих слизь, играют роль в развитии воспаления в кишечнике и нарушении целостности кишечного барьера [6]. В свою очередь, последний фактор ведет к увеличению концентрации эндотоксинов в крови, что в конечном итоге вызывает воспаление, переизводство цитокинов и дисфункцию легких [14]. Острые вирусные респираторные инфекции могут привести к вторичным кишечным инфекциям и сепсису. Важную роль в этом играют дисбиоз кишечника (и снижение продукции КЦЖК). Действительно, КЦЖК играют ключевую роль в поддержании гомеостаза кишечника, целостности кишечной стенки и контроле кишечных патогенов [15]. Согласно последним данным, наряду с местными нарушениями дисбиоз кишечника может отдаленно влиять на защитные иммунные реакции в легких [9] (рис. 2).

▼ РИСУНОК ❸

**Методы воздействия на микробиоту кишечника с целью борьбы с респираторными вирусными инфекциями и улучшения прогноза заболевания.**

Экспериментальные данные показывают, что здоровая микробиота помогает бороться с респираторными вирусными инфекциями. На рисунке представлены различные подходы, включая использование пребиотиков и пробиотиков, направленные на улучшение работы оси «кишечник-легкие». При дисбиозе, вызванном вирусной респираторной инфекцией, могут быть актуальны такие подходы, как антибиотикотерапия, направленная на патобиоты (предпочтительно с узким спектром действия) и метаболиты микробиоты, такие как КЦЖК.



Микробиота кишечника здорового человека дистанционно защищает легкие от бактериальной инфекции, частично за счет усиления бактерицидной активности легочных макрофагов [16]. При гриппе функционирование этой оси нарушается и условно-патогенные бактерии проникают в легкие, вызывая бактериальную суперинфекцию, которая является основной причиной смерти во время эпидемий и пандемий гриппа [1]. Нам удалось показать, что снижение продукции ацетата (основы КЦЖК) кишечной микробиотой частично отвечает за этот эффект [9]. В целом дисбактериоз может влиять на желудочно-кишечные и легочные симптомы, а также общую смертность при вирусных респираторных инфекциях. Можем ли

мы использовать ось «кишечник-легкие» в качестве основы для более эффективного контроля над тяжестью симптомов и смертностью от вирусных респираторных инфекций?

**ВОЗМОЖНОСТИ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Микробиота кишечника жизненно важна для защиты легких от респираторных инфекций, поэтому разработка вмешательств, нацеленных на кишечных комменсалов, которые бы позволили заранее защитить легкие от вирусных патогенов, а микробиоту – от нарушений, связанных с вирусными инфекциями, представляет большой интерес (рис. 3). Это особенно

важно для людей с общими нарушениями микробиоты кишечника, особенно пожилых и страдающих сопутствующей патологией, которые, как известно, более восприимчивы к инфекциям. Представляют интерес такие подходы, как использование (i) компонентов диеты, предназначенных для питания наших полезных микроорганизмов (например, пребиотических волокон) и (ii) эндемичных бактерий (известных как пробиотики), восполняющих микробиоту нашего кишечника недостающими полезными представителями и, соответственно, их метаболическими функциями. Эти стратегии, особенно персонализированные (т.е. основанные на анализе микробиоты кишечника в группе риска), могут улучшить клинические исходы и ускорить выздоровление пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями. Пробиотики, в том числе *Bifidobacteria* и *Lactobacillus spp*, могут снизить степень тяжести гриппа с помощью еще не выясненных механизмов [17]. Согласно недавно полученным данным, пероральная бактериотерапия в дополнение к стандартной лекарственной терапии COVID-19 дала многообещающие результаты [18].

**❖ ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

**Функционирование оси «кишечник-легкие» имеет большое значение при респираторных вирусных инфекциях. Изменения кишечной микробиоты влияют на исходы заболевания. Воздействуя на кишечную микробиоту можно улучшить течение заболевания. Этого можно достичь с помощью компонентов диеты (например, пребиотических волокон) и пробиотиков.**

**Список литературы**

1. McCullers JA. the co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 252-62. - 2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 470-3. - 3. McAleer JP, Kolls, JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol* 2018; 48: 39-49. - 4. Budden KF, Gellatly SL, Wood dLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 55-63. - 5. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with CoVid-19 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 2020 (in press). - 6. Wang J, Li F, Wei H, et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med* 2014; 211: 2397-410. - 7. deriu E, Boxh GM, He X, et al. influenza Virus Affects intestinal microbiota and secondary Salmonella infection in the gut through type i interferons. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005572. - 8. Groves Ht, Cuthbertson L, James P, et al. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Front Immunol* 2018; 9: 182-93. - 9. Sencio V, Barthelemy A, tavares LP, et al. Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through altered short-chain fatty acid production. *Cell Rep* 2020; 30: 2934-47. - 10. Zuo t, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with CoVid-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020 (in press). - 11. Zuo t, Zhan H, Zhang F, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with CoVid-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology*. 2020 pii: S0016-5085(20)34852-6. - 12. Groves Ht, Higham SL, Moffatt MF, et al. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio* 2020; 11: e03236-19. - 13. trotteinf F, Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep* 2020; 32: 107915. - 14. openshaw PJ. Crossing barriers: infections of the lung and the gut. *Muc Immunol* 2009; 2: 100-2. - 15. Koh A, de Vadder F, Kovatcheva-datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty Acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016; 165: 1332-5. - 16. Brown RL, Sequeira RP and Clarke TB. the microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat Commun* 2017; 8: 1512-22. - 17. Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, et al. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Front Immunol* 2016; 7: 633. - 18. d'Ettore G, Ceccarelli G, Marazzato M, et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of CoVid-19. *Front Medecine* 2020; 7: 389-96.

## НОВОСТИ КОНГРЕССА



## EJFHOD 2020

Несмотря на пандемию Covid-19, в этом году мы смогли воспользоваться онлайн-версией Journées francophones d'hépatogastroentérologie (конгресс гепатологов и гастроэнтерологов из франкоговорящих стран) с возможностью доступа к презентациям за период с 3 по 20 июля 2020 г. Всего ресурс посетили 7924 пользователей, которые просмотрели 172 937 страниц. Как и раньше, на этом конгрессе были представлены результаты оригинальных исследований кишечной микробиоты (КМ).

### МИКРОБИОТА И КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Спорадический колоректальный рак (КРР) занимает третье место по частоте встречаемости у человека и развивается в результате взаимодействия между организмом и окружающей средой, в котором КМ играет не последнюю роль [1]. Профессор Собхани представил результаты исследования, в котором изучалась связь между эпигенетическими механизмами, реализуемыми бактериями КМ, и развитием КРР [2]. У мышей, которым трансплантировали образцы фекалий пациентов с КРР, развились предраковые поражения толстой кишки, связанные с увеличением гиперметилирования генов. У доноров с КРР наблюдались нарушения метилирования промоторов нескольких генов, связанных с дисбиозом кишечника. Используя идентифицированные микробные и эпигенетические сигнатуры, было проведено пилотное исследование (n = 266) на человеке с целью создания анализа крови для диагностики КРР. В качестве прогностического фактора был выбран кумулятивный индекс метилирования (КИМ, определяющий уровень гиперметилирования 3 генов) на момент установления диагноза КРР. Его ценность изучали в проспективной когорте

из 1000 пациентов. Особенностью дисбиоза кишечника у пациентов с положительным КИМ являлось увеличение содержания прометилирующих видов бактерий. Полученные результаты указывают на то, что дисбиоз кишечника, ассоциированный с КРР, может способствовать канцерогенезу в толстой кишке за счет нарушения регуляции метилирования определенных генов. КИМ и/или наличие прометилирующих бактерий, таким образом, являются потенциальными биомаркерами для диагностики КРР или могут использоваться для оценки результатов лечения, направленного на изменение КМ у пациентов с КРР.

### НОВЫЙ МАРКЕР ДИСБИОЗА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

В исследовании, которым руководил профессор Сексик, авторы изучали роль МПМ (микробный противовоспалительный медиатор, производимый *Faecalibacterium prausnitzii*, уровень которого снижается у пациентов с болезнью Крона, БК [3]) как биомаркера дисбиоза кишечника и диагностического маркера при БК. Авторы показали, что утрата МПМ связана с диагнозом БК. Результаты, полученные в этом небольшом предварительном исследовании (24 пациента в стадии обострения, 24 в стадии ремиссии и 12 здоровых добровольцев в контрольной группе), открывают путь к диагностике БК на основе анализа КМ, однако требуют проверки в независимых когортах.

### НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ВЗК

Известно, что бактерии воспринимают сигналы окружающей среды и реагируют на них (т.н. чувство кворума). У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК) отмечается



### Доктор Драгош Чокан

Отделение гепатологии, гастроэнтерологии и нутрицевтики, Госпиталь Антуан-Беклер, Клармар, Франция



### ИЮЛЬ 2020

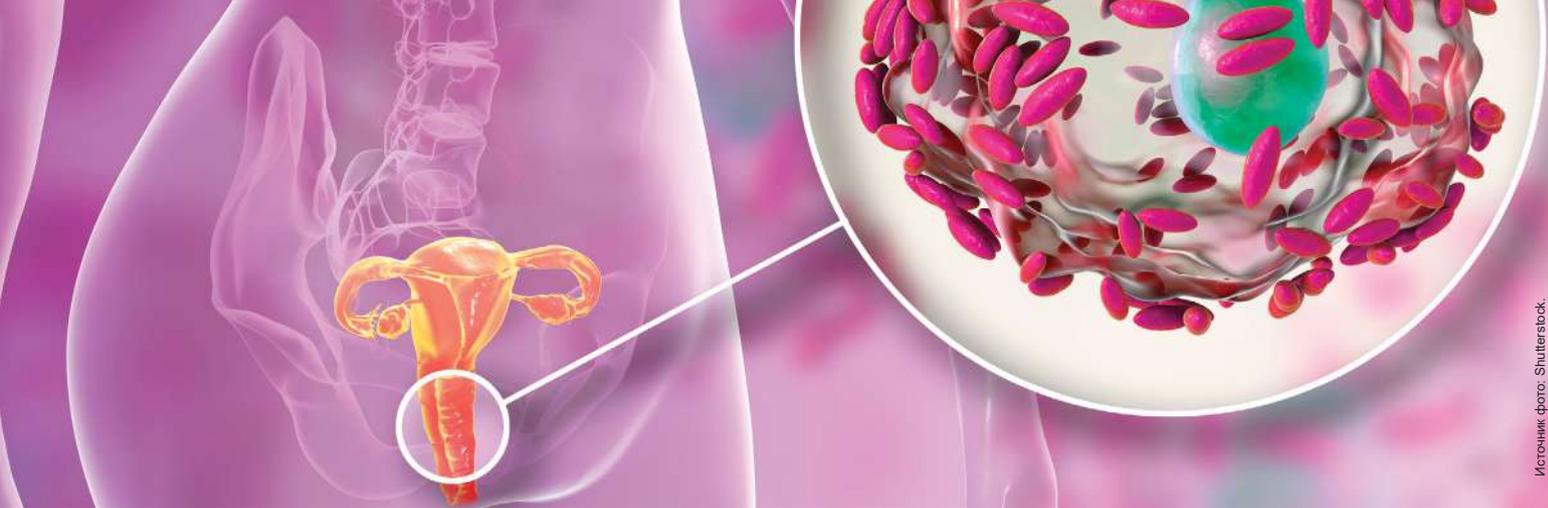
недостаток 3-оксо-C12:2 – молекулы, которая является частью этой системы. Его выраженность коррелирует со степенью дисбиоза кишечника [4]. Ученые изучили влияние этой молекулы на эпителиальные клетки кишечника и обнаружили, что она не влияет на параклеточную проницаемость, но частично восстанавливает функцию плотных контактов, нарушенную действием провоспалительных цитокинов. Другие показали, что 3-оксо-C12:2 подавляет провоспалительное действие иммунореактивных клеток, частично с участием t2R138 рецептора. Таким образом, 3-оксо-C12:2 может оказывать защитное действие на кишечный барьер, модулировать воспалительные реакции и, следовательно, может использоваться в лечении ВЗК.



Источник фото: Shutterstock.

#### Список литературы

1. Sobhani i, tap J, Roudot-thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011 ; 6 : e16393. 2. Sobhani i, Bergsten E, Couffin S, et al. Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019 ; 116 : 24285-95. 3. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, et al. identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016 ; 65 : 415-25. 4. Landman C, Grill J, Mallet J, et al. inter-kingdom effect on epithelial cells of the N-Acyl homoserine lactone 3-oxo-C12:2, a major quorum-sensing molecule from gut microbiota. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0202587.



Источник фото: Shutterstock.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА

# ❖ ВАГИНАЛЬНЫЙ ДИСБИОЗ И НЕУДАЧНЫЕ ПОВТОРНЫЕ ПОПЫТКИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКО

Fu m, Zhang X, liang y, et al. Alterations in vaginal microbiota and associated metabolome in women with recurrent implantation failure. *mBio* 2020 ; 11 : e03242-19.

Неудачные повторные попытки проведения ЭКО (НППЭ) – это невозможность забеременеть после имплантации как минимум 4 жизнеспособных эмбрионов женщине в возрасте до 40 лет. НППЭ могут быть обусловлены различными факторами со стороны эмбриона, матки или системными заболеваниями матери, но в некоторых случаях причину неудачи определить не удается. Авторы изучали вагинальную микробиоту и метаболом женщин с НППЭ и обнаружили у них вагинальный дисбиоз, отличительными особенностями которого было более высокое разнообразие микроорганизмов с увеличением количества анаэробных и аэробных бактерий, которые могут быть связаны с бактериальным вагинозом и аэробным вагинитом или инфекцией мочевыводящих путей, соответственно. В то же время в их вагинальной микробиоте наблюдалось снижение числа представителей рода *Lactobacillus* (LB), при этом количество *L. iners* сократилась, а *L. crispatus* стал самым многочисленным видом. Увеличение бактериального разнообразия влагалища, уменьшение количества LB и связанные с этим метаболические изменения могут служить биомаркерами, позволяющими прогнозировать риск НППЭ.



Профессор Маркку Вотилайнен  
Медицинский факультет Университета Турку; Университетская клиника Турку, отделение гастроэнтерологии, Турку, Финляндия

# ❖ РОЛЬ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Lewis A, Gilbert NM. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. *GMS Infect Dis* 2020 ; 8 : Doc02.

В работе обсуждается роль вагинальной микробиоты в развитии инфекций мочевыводящих путей (ИМВП), поскольку появляется все больше данных, указывающих на то, что влагалище может служить резервуаром для уропатогенов, что повышает восприимчивость к ИМВП. *Escherichia coli*, самый частый возбудитель ИМВП, может колонизировать влагалище. Ее количество может возрасти при обеднении вагинальной микрофлоры представителями рода *Lactobacillus*. Некоторые вагинальные бактерии часто обнаруживаются в моче, но их обычно не считают уропатогенами, поскольку они труднообнаружимы в повседневной клинической практике. Например, при бактериальном вагинозе (БВ) наблюдается преобладание грамотрицательных анаэробов, *Actinobacteria* и *Firmicutes*, но в то же время недостаток LB, что делает таких женщин более восприимчивыми к ИМВП. *Gardnerella vaginalis* обнаруживается при БВ и может вызывать острые или рецидивирующие ИМВП. *Streptococcus* группы В может вызвать как аэробный вагинит, так и ИМВП. Наконец, некоторые вагинальные бактерии могут ненадолго попадать в мочевыводящие пути и влиять на работу местного иммунитета или вызывать повреждение, что нарушает сбалансированное взаимодействие между организмом и различными патогенами и иногда приводит к заболеваниям.



Источник фото: Shutterstock.

## МИКРОБИОТА КОЖИ

### ❖ МИКРОБИОТА КОЖИ И ЗУД

**Kim HS, Yosipovitch G. The Skin Microbiota and Itch: Is There a link? (Существует ли связь между микробиотой кожи и зудом?) *J Clin Med* 2020 ; 9 : 1190.**

Авторы обсуждают роль микробиоты кожи в патогенезе зуда. Ощущение зуда формируется в эпидермальных нервных волокнах под действием химических медиаторов, образующихся в результате сложного взаимодействия между кератиноцитами (КЦ), воспалительными клетками, нервными окончаниями и микробиотой кожи. Дисбиоз кожи характеризуется выработкой протеаз, различных молекул, связанных с патогенами, и токсинов, что приводит к повреждению кожного барьера. Дегрануляция тучных клеток под действием дельта-токсина способствует развитию

воспаления и зуда. Микробиота кожи и мозг взаимодействуют с помощью нейрорхимических медиаторов (ацетилхолин, гистамин, катехоламины, кортикотропин), которые синтезируются микробиотой кожи. Стресс усиливает зуд через ось «кожа-головной мозг». Считают, что в миндалевидном теле под действием микробных сигналов может изменяться ощущение зуда. При хроническом стрессе увеличивается выработка кортизола, который непосредственно активирует кожные бактерии, что увеличивает вирулентность патогенных форм. Это приводит к ослаблению кожного барьера и усилению зуда. Авторы заключают, что косметические/трансдермальные препараты, модулирующие микробиоту кожи, потенциально могут уменьшать ощущение зуда.



Источник фото: Shutterstock.

### ❖ МИКРОБИОТА КОЖИ И ПСОРИАЗ

**Quan C, Chen X-y, li X, et al. psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between *Cutibacterium* and *Corynebacterium* (псориазные бляшки содержат больше бактерий, в популяции которых нарушен баланс между *Cutibacterium* и *Corynebacterium*) *J Am Acad Dermatol* 2020 ; 82 : 955-61.**

Авторы исследовали микробиоту псориазных бляшек и непораженной кожи у пациентов с обыкновенным псориазом (ОП) и здоровых добровольцев контрольной группы с помощью количественной ПЦР и секвенирования 16S рРНК. В отличие от непораженной и здоровой кожи, псориазные бляшки характеризовались более высокой бактериальной нагрузкой и меньшим микробным разнообразием. В бляшках было меньше *Cutibacterium* (Cu) и больше – *Corynebacterium* (Cr). В очагах поражения отношение Cr/Cu+Cr было выше, чем в непораженной коже. Эти результаты показывают, что ОП был основной причиной нарушения баланса между Cu и Cr в коже. Количество Cr коррелировало с тяжестью псориазных поражений, а Cu – с общим количеством бактерий в коже.

Все это заставляет думать, что микробиота кожи может играть важную роль в патогенезе ОП.



Источник фото: Shutterstock.

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА



### ❖ МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ТУБЕРКУЛЕЗ

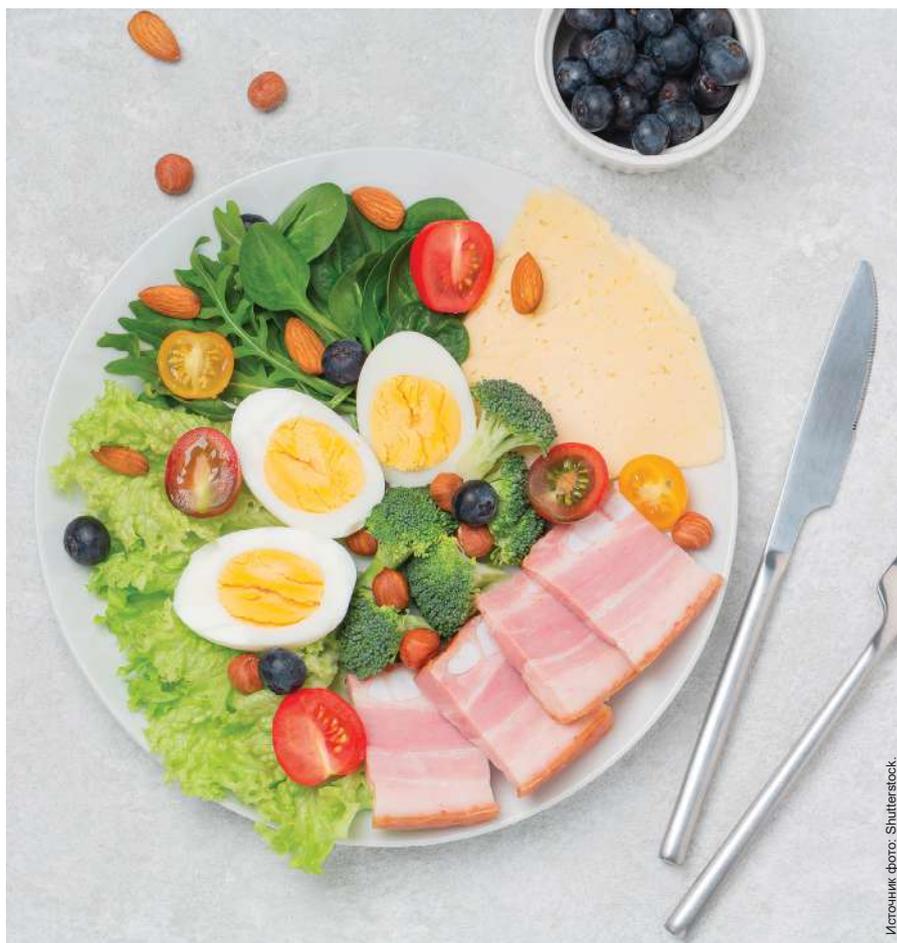
**Eribo OA, du Plessis N, Ozturk m, et al. the gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? (влияет ли микробиом кишечника на восприимчивость к туберкулезу и ответ на лечение) *Cell Mol Life Sci* 2020 ; 77 : 1497-509.**

У 5-10% людей, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* (Mt), рано или поздно развивается активный туберкулез. Последние исследования показали, что лекарственно-индуцированный дисбиоз кишечника может способствовать развитию заболевания, ослабляя иммунную защиту против Mt. Авторы статьи рассказывают о связи между микробиотой кишечника и местным легочным иммунитетом у больных туберкулезом, а также о том, как дисбиоз кишечной микробиоты, вызванный длительной противотуберкулезной антибиотикотерапией, связан со склонностью к реинфицированию или рецидивам туберкулезной инфекции после успешного лечения. Авторы также указывают, что биологические характеристики (биосигнатура) кишечной микробиоты могут помочь отличить здорового человека от больного активным туберкулезом.

### ❖ КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА, МИКРОБИОТА И ИММУННЫЙ ОТВЕТ

**Ang QY, Alexander M, Newman JC, et al. Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells (Кетогенная диета изменяет микробиом кишечника, что приводит к уменьшению количества Th17 в кишечнике). *Cell* 2020 ; 181 : 1263-75.**

Кетогенная диета (КД) с очень низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров обычно используется при рефрактерной детской эпилепсии и иногда – при сахарном диабете и ожирении, но ее влияние на метаболизм и иммунитет еще до конца не выяснены. Авторы исследовали влияние КД на микробиоту кишечника человека и мышей с помощью метагеномики и метаболомики и сравнили его с влиянием диеты с высоким содержанием жиров. В первом случае отмечалось уменьшение количества нескольких видов бифидобактерий, а также соотношения Firmicutes/Vacteroidetes, которое повышалось на фоне диеты с высоким содержанием жиров. Повышение уровня β-гидроксибутирата в плазме сопровождалось подавлением роста бифидобактерий. КД снижала содержание провоспалительных Th17 клеток в жировой ткани мышей и подавляла индукцию кишечных Th17 клеток.



## НОВОСТИ

# ИНСТИТУТ МИКРОБИОТЫ БИОКОДЕКС

### НОВИНКИ

Добро пожаловать на в турецкий раздел сайта. Институт микробиоты БИОКОДЕКС теперь доступен на 7 языках.

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/tr/pro>



### СПАСИБО!

В 2020 году веб-сайт Института микробиоты Биокодекс посетили более 1,5 миллиона человек. Это говорит о растущем интересе к микробиоте и ее влиянии на здоровье.

### НОВЫЕ РУБЕЖИ

Институт микробиоты Биокодекс на сегодняшний день является крупнейшей международной платформой, созданной с целью образования специалистов здравоохранения и широкой общественности, так и широкой общественности по различным вопросам, связанным с микробиотой.

### НЕ ПРОПУСТИТЕ!

С 18 по 24 ноября 2020 г Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) провела Всемирную неделю правильного использования противомикробных препаратов (WAAW), чтобы повысить внимание широкой общественности к проблеме устойчивости к противомикробным препаратам. К этому событию Институт микробиоты Биокодекс создал специальный тематический выпуск «Двуличные» антибиотиков: Спасаящие жизнь и уничтожающие микробиоту. Целью данного выпуска является объяснение влияния антибиотиков на микробиоту, подкрепляющее послание ВОЗ:

- следует соблюдать осторожность при использовании **антибиотиков**,
- продемонстрировать **важность микробиоты для поддержания здоровья**

Вы можете посмотреть эти материалы или скачать их по следующей ссылке:

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/ru/pro/services/publikacii/tematiceskaya-papka/dvulichnye-antibiotiki-spasayuschie-zhizn-i-unichtozhayuschie-mikrobiotu-0>

# ФОНД МИКРОБИОТЫ БИОКОДЕКС

Вся информация о последних исследованиях, спонсируемых фондом, доступна на <https://www.biocodexmicrobiotafoundation.com> и в архивных материалах.



#### **Редакторы**

**Д-р Максим Прост**

*Директор по медицинским вопросам,  
Франция*

**Камилла Обри, PhD**

*Глобальный менеджер по медицинским  
вопросам*

#### **Редакционная коллегия**

**Перрин Хьюгон, PharmD, PhD**

*Менеджер по научным связям*

#### **Обзорная статья**

**Проф. Эмили П. Бальскус**

*Кафедра химии и биохимии, Гарвардский  
университет, Кембридж, США*

#### **Раздел «Взрослые пациенты»**

**Проф. Гарри Сокол**

*Отделение гастроэнтерологии  
и нутрициологии, больница Сен-Антуан,  
Париж, Франция*

#### **Раздел «Дети»**

**Профессор Эммануэль Мас**

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

#### **Микробиота и Covid-19**

**Д-р Франсуа Троттен**

*Центр изучения инфекционных заболеваний  
и иммунитета в Лилле, Университет  
Лилля, Больница Лилля, Пастеровский  
институт в Лилле, Франция*

#### **Новости конгресса**

**Д-р Драгош Чокан**

*Отделение гепатологии,  
гастроэнтерологии и нутрицевтики,  
Госпиталь Антуан-Беклер, Кламар,  
Франция*

#### **Обзор литературы**

**Проф. Маркку Вотилайнен**

*Медицинский факультет Университета  
Турку; Университетская клиника Турку,  
отделение гастроэнтерологии, Турку,  
Финляндия*

#### **Ответственный за выпуск**

**Редактор:**

*John Libbey Eurotext  
Bât A / 30 rue Berthollet,  
94110 Arcueil, France [www.jle.com](http://www.jle.com)*

#### **Графическое оформление:**

*Agence Wellcom*

#### **Реализация:**

*Scriptoria-crea*

#### **Источники фотоматериалов:**

*Фото на обложке:  
Campylobacter - Shutterstock*