

MICROBIOTA

12  ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ «БИОКОДЕКС» | АПРЕЛЬ 2021



РЕЗЮМЕ

ОБЗОР

ПЕРЕКРЕСТНОЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ
КИШЕЧНИКА
И ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ
В БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИЯМИ

4



КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ

РАЗДЕЛ,
ПОСВЯЩЕННЫЙ
ВЗРОСЛЫМ
РАЗДЕЛ,
ПОСВЯЩЕННЫЙ ДЕТЯМ

8



ПОДБОРКА ЛИТЕРАТУРЫ

16



МИКРОБИОТА И COVID-19

ОБЗОР КОНГРЕССА

12



НОВОСТИ

ИНСТИТУТ
МИКРОБИОТЫ
«БИОКОДЕКС»

19

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ



**Д-р Максим Прост
(Maxime Prost), MD**

*Директор по медицинским вопросам
во Франции*



**Марион Ленуар
(Marion Lenoir), PhD**

*Менеджер по международным
медицинским вопросам*

**“БЕЗ СОМНЕНИЯ,
В БЛИЖАЙШИЕ МЕСЯЦЫ
НОВЫЕ ПУБЛИКАЦИИ
ПРОЛЬЮТ БОЛЬШЕ
СВЕТА НА ТЕКУЩУЮ
ПАНДЕМИЮ
И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
ВИРУСА С МИКРОБИОТОЙ
КИШЕЧНИКА”**

Дорогие читатели!

Уже больше года почти все наши новости начинаются со слова «Covid-19». Из дня в день мы читаем, слушаем и смотрим информационные выпуски, связанные с глобальной пандемией. Например, поисковая система Google, которую, несомненно, можно считать хорошим индикатором актуальности темы, говорит, что количество запросов по словам «Covid-19», «симптомы Covid-19» и «микробиота и Covid-19» составляет 5,6 млрд, 43 млн и 10 млн соответственно. Медицинские новости тоже не отстают. Наберите «Covid-19 микробиота» в строке поиска PubMed — и база выдаст вам около 300 публикаций!

Такая динамика в науке — это хорошая тенденция, она показывает, что исследования не стоят на месте. Они движутся, причем движутся быстро, позволяя нам лучше понять пандемию: пути передачи вируса, симптомы, профилактику, лечение... Всего за год мы достигли огромных успехов! Но предстоит ответить еще на много вопросов, особенно о связи между Covid-19 и микробиотой. Влияет ли коронавирус на людей, нарушая нашу микробиоту? Или же изменения микробиоты — просто следствие вирусной инфекции? Некоторые публикации говорят о том, что изменения в микробиоте кишечника сохраняется даже после исчезновения симптомов, но как долго? И какую роль играет микробиота в развитии так называемого «долгого Covid»? Статья профессора Тао Зуо (Tao Zuo) дает нам некоторые ответы.

Остаются и другие вопросы, в том числе о роли кишечной микробиоты в иммунном ответе на вирусную инфекцию и ее влиянии на тяжесть симптомов. Поиск ответов дает возможность вернуться к основам «диалога» между микробиотой и иммунитетом кишечника, который начинается еще во внутриутробной жизни. Без сомнения, в ближайшие месяцы новые публикации прольют больше света на текущую пандемию и взаимодействие вируса с микробиотой кишечника. И кто знает, возможно, они очертят потенциальные средства профилактики. Как бы то ни было, вся самая актуальная информация появится в следующих выпусках вестника Микробиоты.

Приятного чтения!

ОБЗОР

❖ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА И ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ В БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИЯМИ

Живые существа миллионы лет эволюционировали в сложной среде, богатой микробными экосистемами, сформировав симбиотические отношения, регулируемые иммунной системой. Новые методики секвенирования произвели революцию в наших представлениях об организме и показали, что микробиота каждого человека уникальна. Также полученные сведения пролили свет на роль микробиоты в физиологии макроорганизма и патологии многих заболеваний, в частности инфекционных. Взаимодействие между микробиотой кишечника и иммунной системой начинается еще во внутриутробной жизни. Взаимный и постоянный обмен между ними формирует иммунитет макроорганизма и состав микробиоты кишечника, обеспечивая защиту от инфекций и многих других заболеваний. Действительно, специфическая организация микробиоты, отделенной от хозяина всего одним слоем клеток, представляет собой особый вызов для иммунной системы, роль которой заключается в распознавании «чужого» как потенциального признака инфекции и запуске каскадов иммунных реакций. По этой причине постоянный обмен с микробиотой оказывает значительное влияние на иммунную систему макроорганизма. Иммунный ответ, который должен быть толерантным к микробиоте, в свою очередь, влияет на ее функцию и состав.



Д-р Дорота Черука (Dorota Czerucka)

Группа по изучению медицинской биологии, экосистем и иммунитета, Научный центр Монако

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР

Микробиота кишечника — это начальный барьер, защищающий слизистую оболочку кишечника от патогенов. Эта сложная экосистема населяет желудочно-кишечный тракт, в котором она остается стабильной и ограничивает доступ к кишечным нишам и питательным веществам, необходимым для размножения экзогенных бактерий, посредством явления, называемого «резистентность к колонизации» [1] (**рисунок 1**). Энтероциты, которые формируют физический барьер между просветом кишечника и тканями макроорганизма, поглощают воду и питательные вещества и секретируют противомикробные пептиды — ПМП (RegIIIγ, β-дефенсины и кателицидин) [2]. Благодаря распознаванию микробных молекулярных паттернов (МПП) специфическими рецепторами

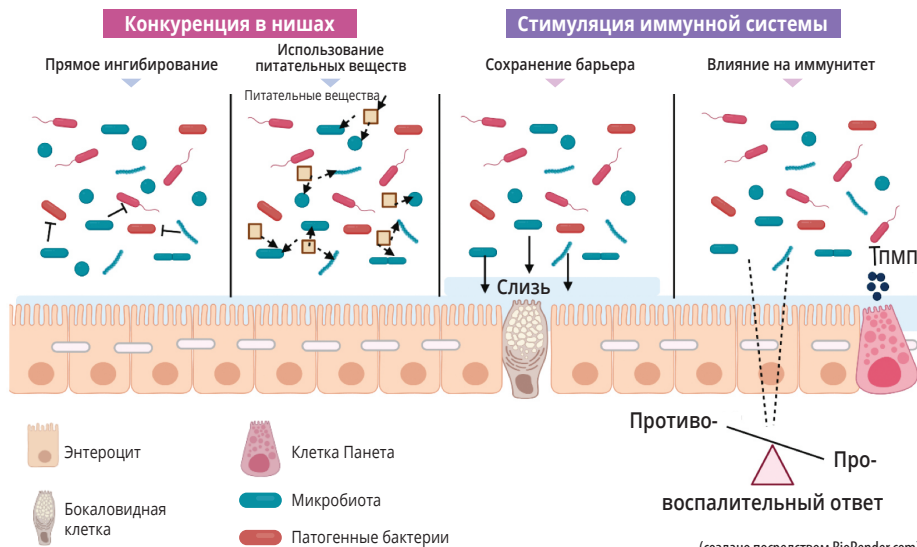
(включая toll-подобные рецепторы, TLR) эти клетки могут передавать сигнал цитокинам и хемокинам об инфекции и рекрутировать иммунные клетки (**рисунок 2**). Клетки Панета также участвуют в реализации резистентности к колонизации, секретируя ПМП (лизозим, α-дефенсины, RegIIIγ) [2].

Бокаловидные клетки, секретирующие слизь, и М-клетки обладают контролирующим действием, транспортируя антигены, интактные и захваченные случайным образом в просвете кишечника у комменсальных бактерий, патогенов или пищевых продуктов.

Затем они проходят процессинг в дендритных клетках (ДК) и презентацию адаптивной иммунной системе. Эта функция жизненно важна для кишечной толерантности и индукции иммунных реакций слизистых оболочек [2], поэтому постоянно поддерживается баланс

▼ РИСУНОК 1

Функции микробиоты кишечника, способствующие резистентности к колонизации



ДК синтезируют ИЛ-10, таким образом способствуя дифференцировке Treg [4] и созреванию Th17-лимфоцитов при участии комменсальных бактерий: сегментированных нитчатых бактерий (SFB).

Они обладают особой способностью фиксироваться к эпителиальным клеткам кишечника, вызывая активную стимуляцию иммунной системы [5] (рисунок 3). Исследование показывает, что колонизация мышей этими SFB вызывает дифференцировку Th17, которая обеспечивает защиту от *Citrobacter rodentium* (мышинный эквивалент EPEC и EHEC). Высказано предположение, что эта защита обусловлена способностью SFB индуцировать стимуляцию синтеза Th17 ИЛ-22 — цитокина, который стимулирует продукцию ПМП [6].

между про- и противовоспалительными ответами (рисунок 2). В частности, это продемонстрировано на моделях индуцированного колита у мышей и на мышах с дефицитом TLR: отсутствие микробиоты или ее распознавания подавляет пролиферацию эпителиальных клеток кишечника или восстановление барьера [2]. Наконец, слизь также обеспечивает защиту, улавливая ПМП, которые препятствуют проникновению патогенов в эпителий. В модели мышей с дефицитом Muc2 (Muc2 — это ген, кодирующий один из белков, образующих слизь) наблюдается усиление транслокации комменсальных бактерий и развиваются воспалительные заболевания кишечника [3].

Протягивая свои отростки между эпителиальными клетками, ДК способны фагоцитировать бактерии, присутствующие в просвете кишечника. Затем эти комменсальные бактерии транспортируются в мезентериальные лимфатические узлы, индуцируя продукцию IgA, секретируемого плазматическими клетками [1].

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) также играют важную роль в гомеостазе кишечника ввиду их способности инициировать и направлять иммунные реакции кишечника. В частности, ILC типа 3 (ILC3) занимают уникальное место во взаимодействии с микробиотой кишечника. Синтезируя ИЛ-22, они стимулируют продукцию слизи, ПМП и секрецию хемокинов, а также рекрутинг полиморфноядерных (ПМЯ) клеток (рисунок 2) [1].

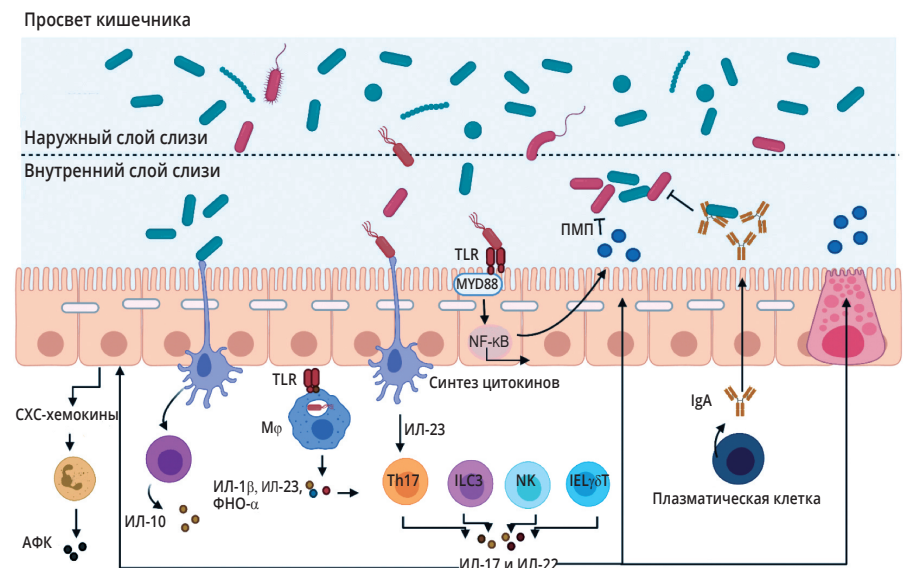
ПЕРЕКРЕСТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА И ВРОЖДЕННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

Среди компонентов врожденной иммунной системы, которые участвуют в обеспечении гомеостаза кишечника, основную роль играют антигенпрезентирующие клетки (АПК), такие как макрофаги (Мф) и ДК. Мф и



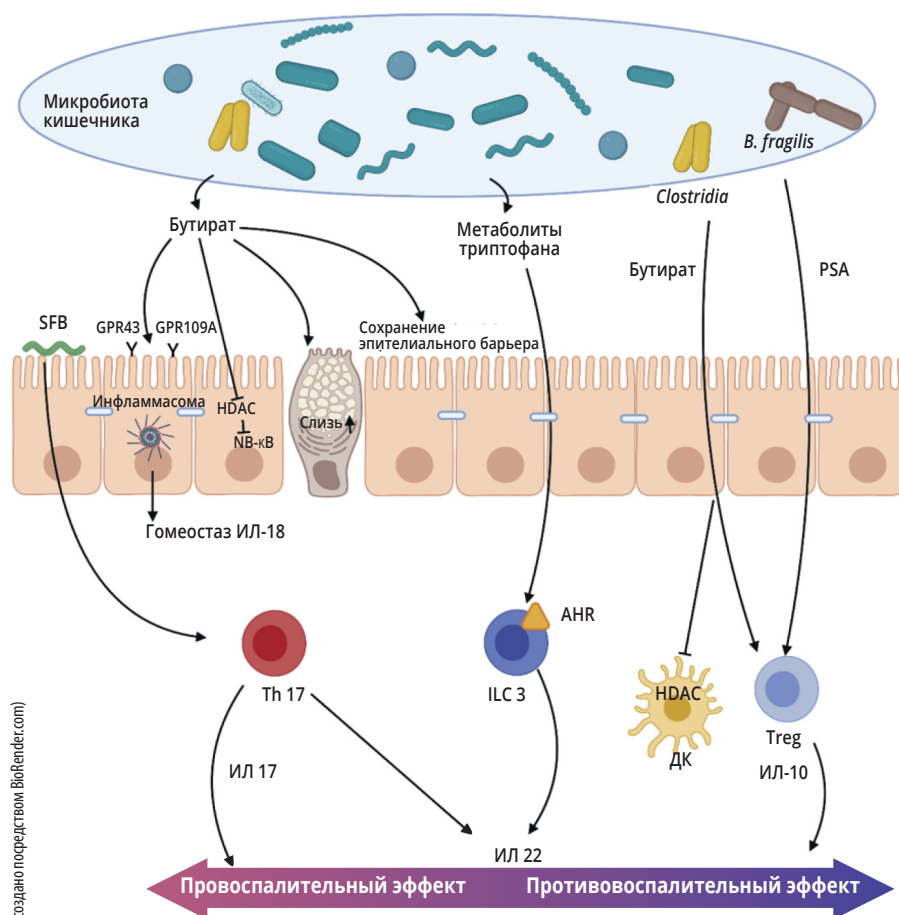
▼ РИСУНОК 2

Response of the immune system to infections



▼ РИСУНОК 3

Метаболиты, продуцируемые или синтезируемые микробиотой кишечника, и их влияние на иммунные реакции



МИКРОБНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ: ВАЖНЫЕ МЕДИАТОРЫ ПЕРЕКРЕСТНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ И АДАПТИВНЫМ ИММУНИТЕТОМ

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЧЖК), метаболиты триптофана и соли желчных кислот являются основными метаболитами, продуцируемыми микробиотой кишечника, которые обеспечивают защиту от инфекций [9, 10]. Известно, что бутират, пропионат и сукцинат действуют на гомеостаз кишечника, секрецию слизи, а также различные клетки иммунной системы. Помимо прочего, бутират обладает противовоспалительным и противомикробным действием. Оно реализуется посредством рецепторов, связанных с G-белком (GPR), обнаруженных на эпителиальных клетках и макрофагах [9]. Бактерии *F. prausnitzii* как раз продуцируют большое количество бутирата, что частично может объяснить их противовоспалительный эффект. Бутират инактивирует NF-κB и, таким образом, подавляет синтез энтероцитами провоспалительных цитокинов ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-8 [8] (рисунк 3). Он также индуцирует метаболические и эпигенетические модификации (посредством гистондеацетилаз, HDAC) макрофагов у мышей, тем самым усиливая их противомикробную активность in vitro и in vivo [11]. Комменсальные бактерии также могут метаболизировать триптофан и продуцировать противомикробные вещества. Примером являются *Lactobacilli*, использующие его в качестве источника

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ И АДАПТИВНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

Окончательное созревание адаптивной иммунной системы характеризуется заселением слизистой оболочки кишечника зрелыми эффекторными Т-лимфоцитами с провоспалительными свойствами (Th17), Т-лимфоцитами с противовоспалительными свойствами (Treg) и В-лимфоцитами (рисунк 2). Помимо воздействия на макрофаги и дифференцировку Th17-клеток, SFB также стимулируют развитие лимфоидных фолликулов и участвуют в дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие IgA, действие которого заключается в удержании патогенных бактерий в слизи [5]. Другие комменсальные бактерии также могут стимулировать адаптивные

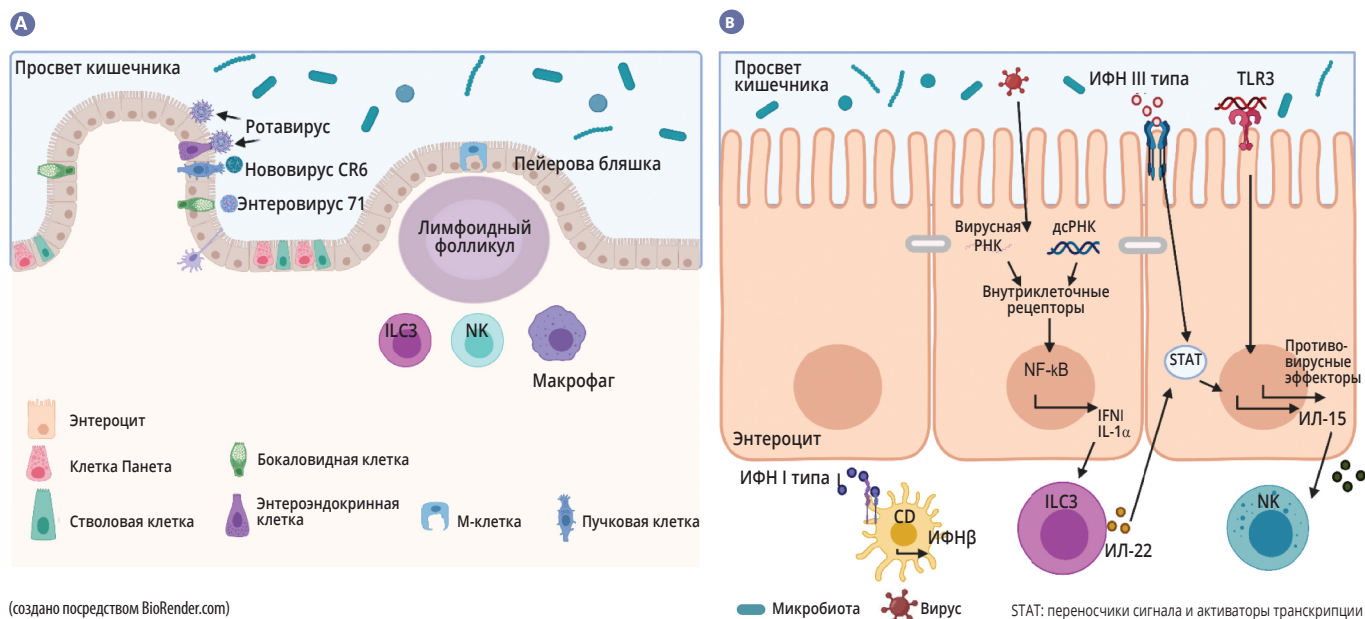
иммунные реакции: смесь 17 штаммов *Clostridia*, изолированная из образца кала человека и введенная мышам, вызывала противовоспалительный ответ, стимулируя Treg [7].

У *Faecalibacterium prausnitzii* также обнаружены противовоспалительные свойства in vitro и in vivo, опосредованные воздействием на фактор NF-κB, ДК и Мф, которые секретируют ИЛ-10 и усиливают дифференцировку Treg в противовес Th17 [8]. Противовоспалительная активность описана и у *Bacteroides fragilis* и *B. thetaiotaomicron*. *B. fragilis* синтезирует полисахарид А (PSA), который предотвращает продукцию провоспалительного ИЛ-17 и стимулирует секрецию противовоспалительного ИЛ-10 (рисунк 3). В специфической модели колита, индуцированного *Helicobacter hepaticus*, PSA стимулировал развитие лимфоидных фолликулов и Treg-лимфоциты, защищая организм мышей [9].



▼ РИСУНОК 4

A: Various cell types for enteric virus adhesion, B: Antiviral responses in the intestinal epithelial cells in case of infection



(создано посредством BioRender.com)

энергии для синтеза индола, который связывается с арилуглеводородными рецепторами (AhR), присутствующими на ILC3. AhR запускают продукцию ИЛ-22 ILC, что дополнительно стимулирует секрецию ПМП и защищает от инфекций [9].

ПЕРЕКРЕСТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОБИОТЫ И КИШЕЧНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОТ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Основными причинами вирусного гастроэнтерита являются норовирус и ротавирус [12]. Кишечные вирусы инфицируют различные типы клеток: энтеровирус 71 специфически инфицирует бокаловидные клетки, тогда как ротавирус преимущественно тропен к энтероцитам [13] (рисунки 4А). Микробиота кишечника выступает в качестве барьера на пути кишечных вирусных инфекций. Вирусы эволюционировали и адаптировались к макроорганизму, реализуя механизмы, которые позволяют им преодолевать кишечный барьер и избегать барьерного иммунитета: эффективно перорально инфицировать мышей кишечными

вирусами человека довольно сложно [13]. Проникновение вируса в энтероцит вызывает секрецию интерферона III типа (ИФН).

Обнаружение вируса может индуцировать синтез ИЛ-1α, который активирует продукцию ИЛ-22 ILC3. Этот ИЛ защищает от кишечных вирусных инфекций и действует синергически с ИФН III типа, обуславливая экспрессию противовирусных эффекторов и ИЛ-15. Распознавание вируса TLR-3 приводит к активации пути NF-κB, а также к продукции ИЛ-15, который активирует цитотоксические лимфоциты (NK-клетки). Вирусы, преодолевшие кишечный барьер, запускают продукцию ИФН I типа макрофагами собственной пластинки (рисунки 4В). Некоторые кишечные вирусы (ротавирус, реовирус, энтеровирус) способны прикрепляться к кишечным бактериям, что облегчает их проникновение в эпителиальные клетки кишечника [13]. SFB, которые ускоряют обновление эпителиальных клеток, обеспечивают защиту от ротавирусной инфекции у мышей путем элиминации инфицированных клеток [14]. Желчные кислоты, метаболизируемые микробиотой кишечника, также защищают тонкую (но не толстую) кишку от острой норовирусной инфекции у мышей, увеличивая выработку интерферона III типа в тонкой кишке [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение взаимосвязи между микробиотой кишечника и кишечным иммунным ответом — это большой шаг вперед в гастроэнтерологических исследованиях. Кишечный гомеостаз поддерживается за счет распознавания комменсальных бактерий клетками врожденной иммунной системы и клетками кишечного эпителия либо посредством прямого контакта (в случае SFB), либо в результате синтеза метаболитов микробиотой. Нарушение гомеостаза (дисбиоз кишечника, инфекции и т. д.) вызывает стимуляцию врожденных реакций и активацию адаптивной иммунной системы. Неэффективное «управление» воспалением может привести к возникновению заболевания, например, постинфекционного синдрома раздраженного кишечника.

Список литературы

1. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 135-48.
2. Allaire JM, Crowley SM, Law HT, et al. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol* 2018; 39: 677-96.
3. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 2006; 131: 117-29.
4. Kim M, Hill A A, Wu WJ, et al. Intestinal microbes direct CX3CR1+ cells to balance intestinal immunity. *Gut Microbes* 2018; 17: 151-63.
5. Flannigan KL, Denning TL. Segmented filamentous bacteria-induced immune responses: a balancing act between host protection and autoimmunity. *Immunology* 2018; 154: 537-46.
6. Ivanov I I, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009; 139: 485-98.
7. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013; 500: 232-6.
8. Miquel S, Martin R, Rossi O, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 255-61.
9. Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr Opin Microbiol* 2017; 35: 8-15.
10. Michaudel C, Sokol H. The gut microbiota at the service of immunometabolism. *Cell Metabolism* 2020; 32: 514-23.
11. Schulthess J, Pandey S, Capitani S, et al. The short Chain Fatty Acid Butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages. *Immunity* 2019; 50: 432-45.
12. Bányai K, Estes MK, Martella V, et al. Viral gastroenteritis. *Lancet* 2018; 392: 175-86.
13. Segrist E, Cherry S. Using diverse model systems to define intestinal epithelial defenses to enteric viral infections. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 329-44.
14. Shi Z, Zou J, Zhang Z, et al. Segmented filamentous bacteria prevent and cure rotavirus infection. *Cell* 2019; 179: 644-658.e13.
15. Grau KR, Zhu S, Peterson ST, et al. The intestinal regionalization of acute norovirus infection is regulated by the microbiota via bile acid-mediated priming of type III interferon. *Nat Microbiol* 2020; 5: 84-92.

КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ РАЗДЕЛ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ВЗРОСЛЫМ

ПРОДОЛЬНЫЙ МУЛЬТИОМНЫЙ АНАЛИЗ ВЫЯВИЛ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

*Комментарий к оригинальной статье Mars EC al.
Cell 2020 [1]*

Микробиом кишечника имеет значение для развития многочисленных хронических желудочно-кишечных расстройств у людей. Однако определение его роли было затруднено отсутствием корреляции между исследованиями на животных и у людей, а также комплексного разностороннего взгляда на физиологические изменения, связанные с конкретным заболеванием. Авторы объединили продольные многокопийные данные кишечного микробиома, сведения о метаболитах, эпигеноме макроорганизма и транскриптоме в контексте физиологии синдрома раздраженного кишечника (СРК). Они определили специфические подтипы СРК и связанные с симптомами вариации состава и функции микробиоты. Ряд изменений микробных метаболитов соответствует физиологическим механизмам макроорганизма, имеющим отношение к СРК. Скомпилировав несколько уровней данных, авторы выделили метаболизм пуринов в качестве нового пути взаимодействия между макроорганизмом и микробиотой при СРК, обладающего потенциальной терапевтической значимостью. Это исследование подчеркивает ценность продольной выборки и интеграции комплементарных многокопийных данных для выявления функциональных механизмов, которые могут стать терапевтическими мишенями в будущей глобальной стратегии лечения хронических заболеваний кишечника.

ЧТО МЫ УЖЕ ЗНАЕМ?

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — это распространенное во всем мире заболевание, которое характеризуется периодической болью или дискомфортом в животе. Возникая в основном у женщин, СРК связан с изменениями частоты и формы стула, при этом последняя определяет подгруппы СРК: СРК с преобладанием запора (СРК-З), СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) или СРК смешанного типа (СРК-СТ).

Патогенез СРК включает изменения моторики желудочно-кишечного тракта, кишечной секреции, висцеральной гиперчувствительности и проницаемости кишечника — на все эти факторы могут влиять изменения микробиома кишечника [2]. Кроме того, на симптомы СРК влияют диета, генетика макроорганизма и окружающая среда, которые также модулируют микробиом кишечника человека [2].

Экспериментальные данные,



Проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)

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

подтверждающие роль кишечного микробиома в СРК, основаны на исследованиях трансплантации материала пациента мышам-гнотобиотам, в которых удалось воспроизвести определенные симптомы СРК-З и СРК-Д (время пассажа содержимого по кишечнику, болевые ощущения, кишечная проницаемость...) [3]. Поскольку надежные животные модели СРК отсутствуют, для определения взаимодействия между микробиомом кишечника и патологическими путями, специфичными для человека, необходимы исследования у людей. Исследования СРК у людей в целом ограничены использованием поперечной выборки и невозможностью стратификации на подгруппы, что отражается в несогласованности результатов, полученных в большом количестве исследований микробиома [4]. Хорошо описанное влияние пассажа содержимого по желудочно-кишечному тракту на микробиом кишечника еще больше увеличивает вариабельность исследований. Кроме того, СРК, как и другие хронические желудочно-кишечные расстройства, характеризуется периодами ремиссии и обострений, а при поперечном сборе данных не учитываются колебания заболевания во времени. Наконец, неотъемлемые различия в физиологии людей и животных были препятствием для прогресса в нашем понимании механистических ролей микробиома кишечника в развитии СРК. Авторы выполнили продольное исследование в подгруппах пациентов с СРК, интегрировав мультиметные измерения, включающие микробный



КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Функции кишечной микробиоты нарушены при СРК с различиями между СРК-З и СРК-Д
- В развитии СРК-Д могут играть роль увеличение продукции триптамина и снижение трансформации желчных кислот
- Чрезмерное потребление гипоксантина микробиотой и клетками макроорганизма может быть связано с СРК за счет изменения уровня энергии клеток эпителия слизистой оболочки кишечника.

метагеном, транскриптом макроорганизма и метилом, с оценкой функций клеток макроорганизма.

Это позволило выявить механизмы, специфичные для подгрупп СРК, индуцированные нарушением метаболизма микробиоты, которые сопутствовали одновременным изменениям в физиологии макроорганизма.

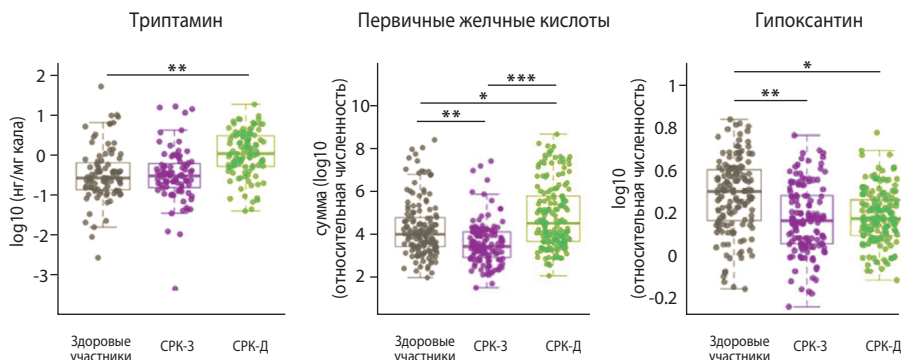
ГЛАВНОЕ В ЭТОМ ИССЛЕДОВАНИИ?

Авторы провели проспективное обсервационное продольное исследование с мультиомным анализом микробиома кишечника и клеток макроорганизма. Здоровых участников сравнивали с пациентами с СРК-З и СРК-Д. В общей сложности 77 участников сдали по меньшей мере один образец кала (всего получено 474 образца кала), а 42 участника прошли ректороманоскопию, которая позволила выполнить биопсию толстой кишки. Чтобы идентифицировать микробные факторы, вызывающие симптомы, специфичные для каждого из подтипов СРК, выполняли метагеномное секвенирование и метаболомный анализ образцов кала. Также проводили метаболомный анализ и анализ цитокинов с использованием образцов сыворотки. Наконец, выполняли 16S-секвенирование, а также метаболомный, транскриптомный и метиломный анализы биоптатов толстой кишки.

Авторы выявили различия в составе и разнообразии микробиоты кишечника

▼ РИСУНОК 1

Изменения микробных метаболитов при СРК: уровни триптамина, первичных желчных кислот и гипоксантина в кале



между здоровыми участниками и пациентами с СРК-З или СРК-Д.

Метаболомный анализ кала позволил обнаружить у пациентов с СРК-Д повышенный уровень триптамина — метаболита триптофана, продуцируемого некоторыми кишечными бактериями (рисунок 1). Поскольку триптамин ускоряет пассаж содержимого кишечника из-за действия на серотониновые рецепторы 5-HT₄, предполагают, что он может играть роль в формировании фенотипа этих пациентов. Кроме того, у пациентов с СРК-Д была больше доля первичных желчных кислот, что является признаком нарушения трансформации желчных кислот микробиотой. Эксперименты *in vitro* свидетельствуют, что первичные желчные кислоты усиливают секрецию в толстой кишке и также могут участвовать в формировании фенотипа.

Наконец, интеграция мультиомных данных выявила потенциальный новый механизм развития СРК. Результаты показывают, что у пациентов с СРК наблюдается усиленная деградация пуриновых нуклеотидов, в частности гипоксантина, микробиотой и клетками макроорганизма, что вызывает стресс толстой кишки. Предполагают, что это может приводить к компенсаторной реакции с увеличением синтеза пуринов. Низкие уровни пуриновых нуклеотидов способны ослабить поступление энергии в эпителий слизистой оболочки и снизить ее репаративную способность, что может вносить частичный вклад в патофизиологию СРК.

КАКОВЫ ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ?

Эти данные предполагают роль микробиоты кишечника в патофизиологии СРК с различиями между СРК-З и СРК-Д. Более того, они указывают на потенциальную роль дефицита пуриновых нуклеотидов, в частности вследствие чрезмерного потребления гипоксантина микробиотой и клетками макроорганизма. Полученные результаты указывают путь к лечению, стимулирующему выработку гипоксантина микроорганизмами или локально ингибирующему ксантиноксидазу в кишечнике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это исследование с интегрированной мультиомикой показывает ценность продольных исследований у человека и подчеркивает функциональные изменения микробиоты при СРК, которые потенциально могут играть роль в патофизиологии этого заболевания. Выявленные звенья патогенеза могут стать новыми терапевтическими мишенями.

Список литературы

• 1. Mars RAT, Yang Y, Ward T, et al. Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome. *Cell* 2020; 182: 1460-73.e17. Erratum in: *Cell* 2020; 183: 1137-40. • 2. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G52-G62. • 3. Edogawa S, Edwinston AL, Peters SA, et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut* 2020; 69: 62-73. • 4. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome - a systematic review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108.



Фото: Shutterstock

КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ РАЗДЕЛ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ДЕТЯМ

❖ ДУОДЕНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА У ДЕТЕЙ С НЕДОСТАТОЧНЫМ ПИТАНИЕМ И ЭНТЕРОПАТИЕЙ

*Комментарии к оригинальной статье Chen et al.
(N Engl J Med 2020) [1]*

Экзогенная дисфункция кишечника (ЭДК) — это загадочное заболевание тонкой кишки, которое предположительно играет роль в недостаточном питании у детей, что, в свою очередь, является актуальной проблемой мирового здравоохранения. Определение частоты данного расстройства затруднено из-за сложности прямого взятия образцов слизистой оболочки тонкой кишки и микробиоты. В этом исследовании участвовали 110 младенцев с линейной задержкой роста, которые жили в городских трущобах в Республике Бангладеш и не получали пользы от нутрициологического вмешательства. Авторы выполнили эндоскопию 80 детям, у которых имела место подтвержденная биопсией ЭДК и были доступны образцы плазмы и двенадцатиперстной кишки. При анализе штаммов бактерий, полученных у детей, обнаружено, что абсолютные уровни общей группы из 14 таксонов, обычно не классифицируемых как энтеропатогены, отрицательно коррелировали с линейным ростом и положительно коррелировали с белками двенадцатиперстной кишки, участвующими в иммунно-воспалительных реакциях. Представительство этих 14 таксонов двенадцатиперстной кишки в фекальной микробиоте значимо отличалось от представительства в образцах, полученных у здоровых детей. У мышей-гнотобиотов, у которых выполняли колонизацию культивированными штаммами бактерий двенадцатиперстной кишки, полученными у детей с ЭДК, развилась энтеропатия тонкой кишки. Полученные результаты подтверждают существование связи между задержкой роста и компонентами микробиоты тонкой кишки с энтеропатией и дают обоснование для разработки вариантов лечения, направленных на этот микробный вклад в ЭДК.

ЧТО МЫ УЖЕ ЗНАЕМ?

Частота хронического недостаточного питания с задержкой роста составляет 25% среди младенцев с более чем 5 эпизодами диареи. Эти рецидивирующие кишечные инфекции приводят к ЭДК, которая характеризуется атрофией ворсинок, сочетающейся уменьшением площади поверхности кишечника и ослабление абсорбционной способности, нарушение кишечного барьера и воспаление слизистой оболочки.

Более свежие данные позволяют предполагать, что при ЭДК может присутствовать дисбиоз микробиоты верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

ЧТО ГЛАВНОЕ В ЭТОМ ИССЛЕДОВАНИИ?

В это исследование включены 110 младенцев в возрасте в среднем 18 месяцев из Дакки (Бангладеш), которые страдали хроническим недостаточным питанием



Проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)

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

с задержкой роста, определяемым нутрициологическим вмешательством. Биопсия двенадцатиперстной кишки подтвердила наличие ЭДК у 80 из них. Была проанализирована микробиота дуоденального аспирата 36 из этих младенцев; группа из 14 бактериальных таксонов присутствовала более чем у 80% популяции и отрицательно коррелировала с отношением длина тела/возраст ($r = -0,049$, $p = 0,003$) (**рисунок 1**). Протеомное исследование биоптатов двенадцатиперстной кишки показало положительную корреляцию между этими 14 таксонами и 10 белками, включая 2 противомикробных пептида, и маркером воспаления кишечника (LCN2). Также обнаружена отрицательная корреляция с 10 белками, продуцируемыми энтероцитами (**рисунок 2**).

У 80 младенцев с ЭДК исследование протеомики плазмы обнаружило сильную положительную корреляцию с REG3A и LCN2.

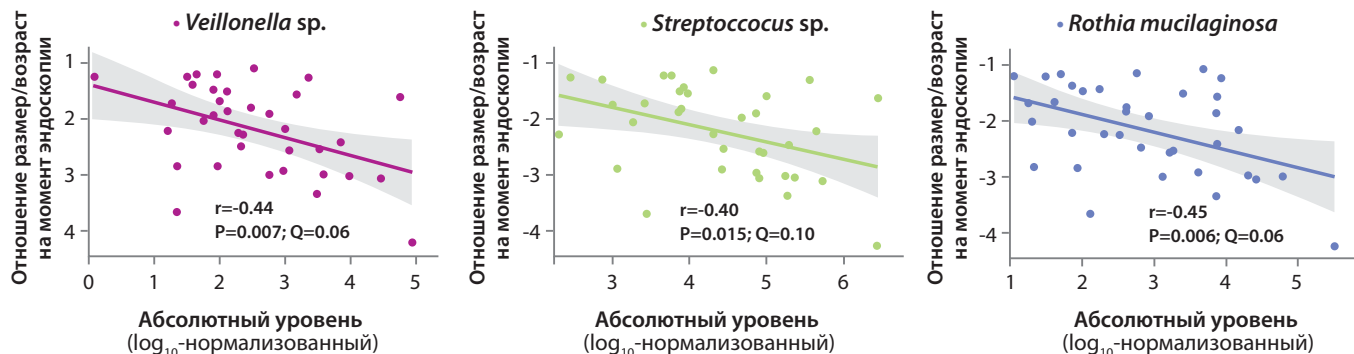
Сравнение микробиоты кала младенцев с ЭДК и 27 контрольных младенцев выявило значительное увеличение численности бактерий рода *Veillonella*, которые сильнее всего коррелировали с белками двенадцатиперстной кишки, участвующими в воспалении желудочно-кишечного тракта.

После культивирования 39 штаммов бактерий двенадцатиперстной кишки младенцев с экзогенной дисфункцией кишечника, включая 11 из 14 таксонов, их вводили через желудочный зонд мышам, которые находились на диете, аналогичной диете 18-месячного младенца из Дакки.

Обнаружено, что двадцать три вида из этой группы бактерий присутствовали по меньшей мере в одной части кишечника в относительном количестве $>0,1\%$.

▼ РИСУНОК 1

Корреляция между хроническим недостаточным питанием с задержкой роста (z-оценка отношения длины тела/возраста) и численностью *Veillonella*, *Streptococcus* и *Rothia mucilaginosa*.



Контрольные мыши получали через желудочный зонд микробиоту слепой кишки мышей, выращенных традиционным способом. В отличие от контрольных мышей, у мышей, получавших бактерии, связанные с «экзогенной дисфункцией кишечника», наблюдалась инфильтрация собственной пластинки тонкой кишки воспалительными мононуклеарами в дополнение к аномалиям и деформациям архитектуры эпителия с удлинением крипт. Аномалии имели очаговую локализацию в тонкой кишке, но не распространялись на толстую кишку. С функциональной точки зрения, у этих мышей обнаружено увеличение экспрессии мРНК противомикробных пептидов (Reg3β и Reg3γ), повышение уровня металлопротеиназы (MMP8) и снижение активности мРНК, кодирующей белки плотных контактов.

Эти изменения врожденного иммунного ответа и эпителиального барьера слизистой

оболочки могут объяснить системную бактериальную транслокацию в селезенку (*Escherichia coli* и *Enterococcus hirae*).

КАКОВЫ ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ?

Это исследование показывает полезность эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта с биопсией в подтверждении экзогенной дисфункции кишечника.

Тем не менее рекомендовать конкретное терапевтическое лечение пока не представляется возможным.

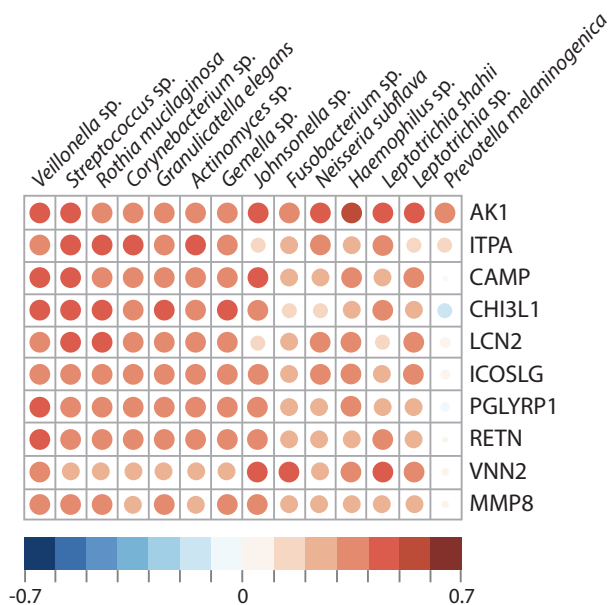


КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Нарушение кишечной микробиоты на уровне двенадцатиперстной кишки способствует экзогенной дисфункции кишечника
- Этот дисбиоз значительно коррелирует с хроническим недостаточным питанием
- Патология поддается передаче мышам, что может помочь понять задействованные в ее развитии патофизиологические механизмы (воспаление кишечника, аномалии эпителиального барьера и иммунные изменения бактериальной передачи сигналов)

▼ РИСУНОК 2

Топ-10 корреляций между 14 основными таксонами бактерий и белками двенадцатиперстной кишки.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты этого исследования предполагают причинно-следственную связь между бактериями двенадцатиперстной кишки, экзогенной дисфункцией кишечника и хроническим недостаточным питанием с задержкой роста. Вероятно, детям с таким заболеванием может помочь разработка методов лечения выявленного дисбиоза.

Список литературы

1. Chen RY, Kung VL, Das S, et al. Duodenal microbiota in stunted undernourished children with enteropathy. *N Engl J Med* 2020; 383: 321-33.



МИКРОБИОТА И COVID-19

COVID-19 И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

Микробиота кишечника, включая ее бактериальную, грибковую и вирусную фракции, совместно заселяет кишечник человека и регулирует иммунитет макроорганизма к патогенным инвазиям. Крайне гетерогенные составы микробиоты кишечника (МК) у разных людей могут влиять на иммунные ответы макроорганизма на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, что обуславливает различия в симптомах и исходах Covid-19. С другой стороны, хотя инфекция, вызванная SARS-CoV-2, в первую очередь имеет респираторные симптомы, она серьезно нарушает регуляцию системного иммунитета макроорганизма и влияет на желудочно-кишечный тракт, т. е. может затрагивать микробиоту как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Далее рассматриваются текущие данные по влиянию Covid-19 на МК человека, а также связи между составом МК и тяжестью Covid-19.

Covid-19 — это респираторное заболевание, вызываемое коронавирусом нового типа (SARS-CoV-2), им болеют десятки миллионов людей в мире. Хотя у большинства пациентов с Covid-19 наблюдаются респираторные симптомы, у ≤20% из них присутствуют симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая диарею [1], что позволяет предположить, что пищеварительный тракт является внелегочной локализацией проявлений заболевания и самой инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Кроме того, для Covid-19 характерен широкий спектр степени заболевания: от бессимптомной, легкой до тяжелой и критической, приводящей к дыхательной недостаточности и даже смерти [2]. Желудочно-кишечный тракт — крупнейший орган иммунной системы человека, играющий критически важную роль в защите макроорганизма от инфекций. Триллионы микроорганизмов колонизируют кишечник человека — бактерии, грибки, вирусы и другие формы жизни, известные под общим названием «микробиота» — и регулируют иммунитет макроорганизма.

Таким образом, чрезвычайно важно

понять, влияет ли микробиота кишечника на восприимчивость к инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и ее тяжесть, а также какое действие инфекция оказывает на МК и вследствие этого — на здоровье человека в долгосрочной перспективе.

БАКТЕРИАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И COVID-19

У пациентов с Covid-19 обнаружены значительные изменения бактериального микробиома кишечника по сравнению со здоровыми людьми, которые характеризовались истощением полезных комменсалов и ростом активности условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике (рисунок 1) [3]. Истощение кишечных симбионтов сохранялось даже после разрешения Covid-19. Исходная (на момент госпитализации) численность бактерий *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi* имела положительную корреляцию с тяжестью Covid-19. Также обнаружена обратная корреляция между численностью бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* (известных



Проф. Тао Зуо (Tao Zuo)

Научно-исследовательский институт SYSU
Институт гастроэнтерологии
провинции Гуандун, Шестая
аффилированная больница
Университета Сунь Ят-Сена,
Гуанчжоу, Китай

своими противовоспалительными свойствами) и тяжестью заболевания.

SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) для проникновения в организм, и этот рецептор активно экспрессируется как в дыхательной системе, так и в желудочно-кишечном тракте [4]. АПФ2 важен для контроля воспаления и микробной экологии кишечника [5]. Сообщалось, что четыре вида *Bacteroides* — *B. dorei*, *B. thetaiotaomicron*, *B. massiliensis* и *B. ovatus* — обратно связаны с экспрессией АПФ2 в кишечнике мышей [6]. Интересно, что их содержание в фекальной микробиоте также обратно коррелировало с фекальной вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 у пациентов с Covid-19 во время болезни. Эти данные свидетельствуют о том, что бактериальная МК человека подвержена влиянию Covid-19 и может «калибровать» защиту макроорганизма от инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

ГРИБКОВЫЙ МИКРОБИОМ И COVID-19

В желудочно-кишечном тракте также обитает большое количество грибов, известных под общим названием микобиом (грибковый микробиом). Они участвуют в формировании МК и развитии иммунной системы [7].

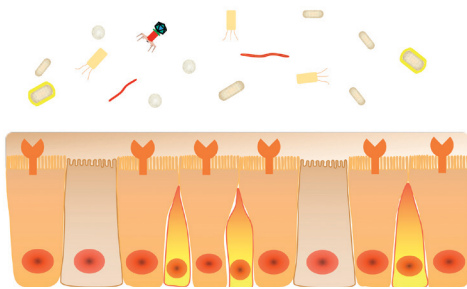
У пациентов с Covid-19 также обнаружены изменения микобиомов кишечника, характеризующиеся обогащением *Candida albicans* и высокой гетерогенностью конфигураций (рисунок 1) [8]. Разнообразие

▼ РИСУНОК 1

Микробиота кишечника при Covid-19

ЗДОРОВЫЙ ЧЕЛОВЕК

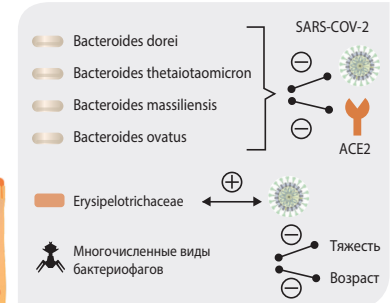
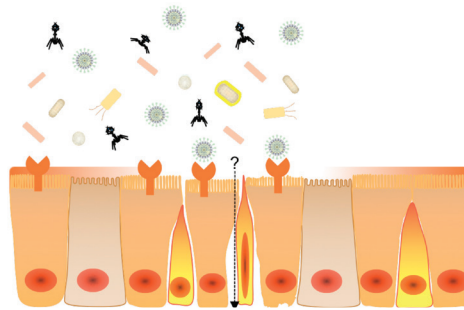
- Преобладающие бактерии-комменсалы
Eubacterium, *Faecalibacterium prausnitzii*, таксоны *Lachnospiraceae*, *Roseburia*
Продукты короткоцепочечных жирных кислот (особенно бутирата)
Противовоспалительные свойства, поддерживающие иммунитет
- Гетерогенный микобиом
- Виром: РНК-вирус и ДНК-вирус без SARS-CoV-2 в кишечнике



ПАЦИЕНТ С COVID-19

(длительные изменения микробиоты кишечника)

- Комменсальные бактерии-симбионты ↓
Eubacterium ventriosum, *Faecalibacterium prausnitzii*, таксоны *Lachnospiraceae*, *Roseburia*
- Условно-патогенные микроорганизмы ↑
Бактерии: *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*
Грибы: *Candida albicans*, *Candida auris*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*
- Изменение виroma
Виром слабой крапчатости перца (РНК-вирус) и множественные линии бактериофагов (ДНК-вирусы) ↓
Эукариотические ДНК-вирусы из окружающей среды ↓



фекального микобиома у пациентов с Covid-19 при выписке было в 2,5 раза выше, чем у здоровых людей. Оппортунистические грибковые патогены, *Candida albicans*, *C. auris* и *Aspergillus flavus*, были широко представлены в кале пациентов с Covid-19 во время болезни. Два грибковых патогена, ассоциированных с респираторными симптомами, *A. flavus* и *A. niger*, обнаруживали в образцах кала подгруппы пациентов с Covid-19 даже после разрешения болезни. Нестабильные микобиомы кишечника и длительный дисбиоз сохранялись примерно у 30% пациентов с Covid-19.

ВИРОМ КИШЕЧНИКА И COVID-19

Посредством секвенирования вирусной РНК методом «дробовика» обнаружены признаки активной вирусной кишечной инфекции у 47% пациентов с Covid-19 даже в отсутствии желудочно-кишечных симптомов и после респираторного клиренса SARS-CoV-2 [9], что свидетельствует о «латентной» инфекции желудочно-кишечного тракта и потенциальном риске фекально-оральной передачи.

У пациентов с такой желудочно-кишечной активностью SARS-CoV-2 обнаруживаются аномалии состава и функций МК, характеризующиеся высоким содержанием условно-патогенных микроорганизмов и повышенной способностью к биосинтезу нуклеотидов и аминокислот, а также

к метаболизму углеводов (гликолизу) [9].

Желудочно-кишечный тракт человека содержит и множество вирусов/фагов, известных под общим названием «кишечный виром». В образцах кала пациентов с Covid-19 имело место недостаточное содержание вируса слабой крапчатости перца (РНК-вирус) и множественных линий бактериофагов (ДНК-вирусы), а также увеличение содержания эукариотических ДНК-вирусов окружающей среды по сравнению с лицами без Covid-19 (рисунк 1) [10]. Фекальный виром при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, характеризуется большими возможностями кодирования генов, связанных со стрессом, воспалением и вирулентностью. Исходно содержание РНК-вируса хлоротической пятнистости перца и нескольких видов бактериофагов обратно коррелировало с тяжестью Covid-19. Эти вирусы также обратно коррелировали с уровнями провоспалительных белков, лейкоцитов и нейтрофилов в крови. То есть получается, что вирусы, обитающие в кишечнике, могут настраивать иммунный ответ макроорганизма на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Среди ДНК-вирусов, связанных с тяжестью Covid-19, 40% видов обратно коррелировали с возрастом, что может лежать в основе наблюдения, согласно которому пожилые люди подвержены более высокому риску более тяжелого течения Covid-19.

❖ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Набор полученных данных свидетельствует о том, что при Covid-19 страдает МК человека (бактериальная микробиота, микобиом и виром). Такое нарушение регуляции сохраняется даже после разрешения заболевания, что потенциально представляет долгосрочную угрозу здоровью макроорганизма. Состав кишечной микробиоты связан с иммунными реакциями макроорганизма на SARS-CoV-2 и тяжестью Covid-19. Для изучения долгосрочных эффектов Covid-19 и улучшения МК макроорганизма и иммунитета к этой беспрецедентной вирусной инфекции необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы

1. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. Gut 2020; 69: 1141-3.
2. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to Covid-19 in Italy. JAMA 2020; 323: 1775-6.
3. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with Covid-19 during time of hospitalization. Gastroenterology 2020; 159: 944-55.
4. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med 2020; 26: 681-7.
5. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. Nature 2012; 487: 477-81.
6. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. Cell 2017; 168: 928-43.
7. van Tilburg Bernardes E, Kuchařová Pettersen V, Gutiérrez MW, et al. Intestinal fungi are causally implicated in microbiome assembly and immune development in mice. Nature Communications 2020; 11: 2577.
8. 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; 159: 1302-10.
9. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. Gut 2020; 70: 276-84.
10. Zuo T, Liu Q, Zhang F. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity. Microbiome, in press.

Виртуальная неделя UEG 2020

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY

ueg

ОБЗОР КОНГРЕССА

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY

ueg week

ОБЪЕДИНЕННАЯ ЕВРОПЕЙСКАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ

оег неделя



Проф. Магнус Симрен (Magnus Simrén)

Кафедра молекулярной и клинической
медицины, Медицинский институт,
Сальгренская академия, Гётеборгский
университет, Гётеборг, Швеция

❖ ВЫДЕРЖКА ИНФОРМАЦИИ О МИКРОБИОТЕ С ВИРТУАЛЬНОЙ НЕДЕЛИ UEG 2020

В связи с продолжающейся пандемией неделя UEG 2020 впервые прошла в виртуальном формате. Как и в предыдущие годы, конференция привлекла большое количество высококачественных аннотаций, значительная часть которых была посвящена значению микробов для здоровья и болезней.

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ МИКРОБИОТЫ, ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И МАКРООРГАНИЗМА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И БОЛЕЗНЕЙ

Микробиом кишечника связан с большим количеством заболеваний, но до сих пор неясно, как определять здоровый или патологический микробиом.

Крупное популяционное исследование, проведенное в Нидерландах (OP178 R Gacesa et al.), продемонстрировало общие микробные паттерны при ряде заболеваний, включая воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), синдром

раздраженного кишечника (СРК), бронхиальную астму, сахарный диабет и психические расстройства, что позволило определить кластеры кишечных микробов и функций, сопряженных со здоровьем и заболеваниями. В частности, обнаружено, что микробиом, связанный с заболеваниями, характеризуется значительным увеличением распространенности и численности условно-патогенных микроорганизмов родов *Clostridium*, *Gordonibacter* и *eggerhella*, уменьшением катаболизма углеводов, синтеза аминокислот и витаминов и увеличением синтеза длинноцепочечных жирных кислот.

С другой стороны, в здоровом микробиоме обнаруживали более высокую численность продуцирующих бутират комменсалов родов *Alistipes*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* и *Butyrivibrio*. Авторы также показали, что микробиом в первую очередь формируется окружающей средой и образом жизни, из-за чего пришли к выводу, что для улучшения общего состояния здоровья можно рекомендовать улучшение диеты, образа жизни и окружающей среды, а также

использование пробиотиков. Кроме того, продолжительное последующее исследование (OP201 L Chen et al.) показало, что изменения микробиоты с течением времени, по-видимому, вызваны воздействием окружающей среды и могут влиять на метаболическое благополучие макроорганизма.

МИКРОБИОТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Ограничение лактозы является краеугольным камнем симптоматического лечения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у лиц с мальабсорбцией лактозы вследствие дефицита лактазы. Однако тяжесть таких кишечных симптомов, как метеоризм, вздутие живота и диарея, после приема лактозы у этих участников существенно различается, причина чего остается неясной. При помощи анализов нидерландского проекта «Микробиом» (OP177 MDF Brandao Gois et al.) продемонстрирована правдоподобная посредническая роль кишечного микробиома между потреблением молочных продуктов



ОКТАБРЬ 2020 г.

и возникновением кишечных симптомов у лиц с дефицитом лактазы, в частности обнаружена потенциально значимая роль рода *Bifidobacterium*. Следовательно, изменение состава кишечной микробиоты может влиять на чувствительность лиц с мальабсорбцией лактозы к молочным продуктам.

Несмотря на то, что точные механизмы, объясняющие желудочно-кишечные симптомы у пациентов с СРК, остаются неясными, различная коррекция диеты уменьшает эти симптомы в ряде подгрупп пациентов. Апостериорный анализ опубликованного ранее клинического исследования (P0786 E Colomier et al.) выявил закономерности в психологических, пищевых и микробных факторах, которые могут прогнозировать ответ на лечение как традиционной диетой NICE (Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи) при СРК, так и диетой с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP) при определенных симптомах. Это говорит о том, что в ближайшем будущем станет возможным индивидуальный подбор рекомендаций по диетическому лечению СРК.

Кишечные микроорганизмы и их метаболиты участвуют в патофизиологии ряда заболеваний кишечника, включая СРК и ВЗК. Аннотации, представленные на неделе UEG 2020, это подтверждают. Крупное когортное исследование у пациентов с ВЗК продемонстрировало наличие дисбиоза кишечника как при язвенном колите (ЯК), так и при болезни Крона (БК) (OP002 A Vich Vila et al.), который отражался в профиле метаболитов в кале, что можно было использовать в качестве потенциального биомаркера для дифференциальной диагностики ВЗК и не-ВЗК, а также ЯК и БК. В частности, при ВЗК повышены уровни метаболитов, связанных с синтезом сфинголипидов, тогда как уровни метаболитов жирных кислот — снижены. Кроме того, в исследовании, подтверждающем концепцию (OP045 L Oliver et al.), комбинация четырех микробиомных маркеров (*Faecalibacterium prausnitzii* и одна из их филогрупп (PHG-II), *Ruminococcus* sp. и *Methanobrevibacter smithii*) позволяла прогнозировать терапевтический ответ на лечение блокаторами ФНО с положительной прогностической ценностью 100% и отрицательной прогностической ценностью 75%.

Таким образом, анализ микробиома можно будет использовать для персонализации лечения ВЗК в ближайшем будущем. Роль кишечной микробиоты при СРК подчеркнута в нескольких аннотациях, включая исследование, подтверждающее хорошие долгосрочные эффекты трансплантации фекальной микробы при СРК (OP059 M El-Salhy et al.), которые были связаны с изменениями фекального бактериального профиля и профиля короткоцепочечных жирных кислот, а также увеличением количества энтероэндокринных клеток

(P0783 M El Salhy et al.). Более того, другое исследование продемонстрировало четкий профиль микросреды кишечника при СРК и связи с преобладающим характером стула пациента (P0651 C Iribarren et al.) с разделением характера СРК и здоровья между подтипами СРК (СРК с преобладанием диареи или СРК с преобладанием запора), что в основном было обусловлено метаболитами, участвующими, например, в обмене аминокислот, а также определенных клеточных и молекулярных функциях. Следовательно, деятельность популяции микроорганизмов представляется более важной, чем ее состав. Также опубликованы аннотации, посвященные животным моделям, имеющим отношение к патофизиологии СРК. Эти исследования подчеркнули важность микробиоты кишечника в развитии аномальных взаимодействий между кишечником и головным мозгом (P0052 M Constante et al.), а также роль стресса в индукции дисбиоза кишечника и висцеральной гиперчувствительности (OP056 C Petitfils et al.). Эти исследования имеют большое значение для понимания взаимодействия кишечника и головного мозга при СРК и роли кишечных микробов и их метаболитов в этом взаимодействии и хорошо вписываются в концепцию, согласно которой СРК и другие функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта теперь называют расстройствами взаимодействия кишечника и головного мозга.

МИКРОБИОТА ПРИ ВНЕКИШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Наконец, также проведены исследования, посвященные роли микробиома кишечника во внекишечных заболеваниях. Изменения микробиома кишечника продемонстрированы у реципиентов трансплантата почки и печени (OP180

JC Swarte et al. и OP112 Y Li et al.). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности обнаружено низкое микробное разнообразие в кишечнике, повышенное содержание факторов вирулентности и генов антибиотикорезистентности. Микробное разнообразие дополнительно уменьшалось после трансплантации, при этом состав кишечной микробиоты не восстанавливался. Кроме того, иммунодепрессанты оказывали сильное влияние на состав микробиоты кишечника. Авторы пришли к выводу, что эти изменения могут иметь далеко идущие последствия для исхода трансплантации почки. Аналогичные результаты оценки микробного разнообразия, состава микробиоты кишечника и эффекта иммунодепрессантов получены и у реципиентов трансплантата печени. Что интересно, микробное разнообразие было связано с выживаемостью после трансплантации, позволив выявить новый потенциальный биомаркер или терапевтическую мишень.

Подводя итог, можно сказать, что на основе аннотаций, представленных на неделе UEG 2020, очевидно, что микробиом кишечника имеет большое значение для развития ряда патологий, а также для здоровья. Углубленное понимание роли кишечных микробов и их метаболитов в развитии различных заболеваний существенно влияет на здравоохранение сегодня и будет еще больше влиять на него в ближайшем будущем.





ПОДБОРКА ЛИТЕРАТУРЫ

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА



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

❖ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ МЛАДЕНЦАМ, РОДИВШИМСЯ ПРИ ПОМОЩИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ, ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА



Микробиота кишечника младенцев, родившихся естественным путем, отличается от микробиоты кишечника младенцев, родившихся при помощи кесарева сечения (КС), поскольку последние не подвергаются воздействию материнских микробов во время родов. В нескольких исследованиях сообщалось, что КС может быть иметь краткосрочные и долгосрочные последствия, включая повышенный риск хронических иммунных заболеваний. В этом исследовании оценивали эффективность и безопасность трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) как средства восстановления кишечной микробиоты детей, родившихся при помощи КС. Семи младенцам, родившимся при помощи КС, выполнена трансплантация кала собственных матерей при первом кормлении молоком; состав микробиоты их кишечника сравнили с составом микробиоты кишечника 82 детей, родившихся вагинально или при помощи КС, но не получавших ТФМ. В течение 3-месячного наблюдения нежелательных эффектов не обнаружено. Через неделю после ТФМ микробиота кишечника детей, родившихся при помощи КС, была аналогична микробиоте детей, родившихся естественным путем, в то время как у детей, родившихся при помощи КС, но не получавших ТФМ, обнаружено более низкое микробное разнообразие. ТФМ корректировала бактериальную сигнатуру новорожденных, родившихся при помощи КС, за счет быстрой нормализации содержания Bacteroidales, которое было ниже в группе КС, а также уменьшения количества потенциальных патогенов, типичных для детей, родившихся при помощи КС. Это экспериментальное исследование показало, что ТФМ нормализует развитие кишечной микробиоты у детей, родившихся при помощи КС.

...
Korpela K, Helve O, Kolho K-L, Saisto T, et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. Cell 2020; 183: 324-34.

❖ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ И РИСК БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Авторы проанализировали влияние кесарева сечения (КС) на состав микробиоты кишечника в течение первого года жизни и изучили, были ли его нарушения связаны с риском развития бронхиальной астмы в первые 6 лет жизни. В их числе 700 детей из когорты COPSAC2010 (Копенгагенские проспективные исследования бронхиальной астмы в детском возрасте 2010 г.), 22% (151) из которых родились при помощи КС, а 78% (549) — естественным путем. Состав кишечной микробиоты варьировался в зависимости от способа родоразрешения: у детей, рожденных при помощи КС, обнаружено более низкое содержание бактерий Bacteroidetes и Actinobacteria в возрасте

1 недели, а содержание бактерий Firmicutes и Proteobacteria было выше по сравнению с детьми, рожденными естественным путем.

При анализе на уровне рода бактерий обнаружено, что только 3 рода различались в возрасте 1 года, а рождение при помощи КС было связано с более высокой относительной численностью организмов семейства Enterobacteriaceae и Escherichia/Shigella. Идентифицирован микробный профиль, который был предиктором способа родов, в возрасте одной недели, одного месяца и одного года. У детей, родившихся при помощи КС, которые сохранили характерную для КС сигнатуру микробиоты кишечника в возрасте

1 года, риск развития бронхиальной астмы к 6 годам был в три раза выше.

Этот повышенный риск бронхиальной астмы снижался у детей, родившихся при помощи КС, кишечная микробиота которых в возрасте 1 года напоминала микробиоту детей, родившихся естественным путем. Это указывает на то, что здоровое созревание дисбиотической микробиоты кишечника после КС может снизить риск бронхиальной астмы, связанный с этим способом родоразрешения.

...
Stokholm J, Thorsen J, Blaser MJ, et al. Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. Sci Transl Med 2020; 12, eaax9929.

МИКРОБИОТА КОЖИ

ВОЗРАСТНЫЕ ПРОФИЛИ МИКРОБИОТЫ КОЖИ

Внутреннее старение кожи — это естественный процесс, определяемый внутренними факторами, тогда как фотостарение — это ускоренное старение кожи вследствие многократного воздействия ультрафиолетового излучения (УФ). Очень мало известно о том, как микробиота кожи влияет на процесс старения (естественного или фотостарения), а также об эффектах, связанных с возрастом микробов кожи. Чтобы ответить на этот вопрос, авторы проанализировали 160 образцов кожи щеки и живота 80 человек разного возраста, чтобы определить возрастные профили микробиоты. Установлено, что численность цианобактерий в группе детей была выше и ассоциировалась с уменьшением УФ-индуцированного повреждения и пигментации кожи. У молодых и пожилых людей бактерии *Staphylococcus*, *Cutibacterium* и *Lactobacillus* улучшали кожный барьер и защищали от фотостарения. *Cutibacterium* может модулировать иммунные реакции, подавлять воспаление и замедлять процессы старения. У людей молодого и среднего возраста бактерии *Staphylococcus* могут защищать от естественного старения кожи и поддерживать гомеостаз кожной микробиоты. Авторы предполагают, что эти результаты могут иметь большое новаторское и клиническое значение и что разработка и использование микробных регуляторов гомеостаза кожи способны снизить частоту возрастных кожных заболеваний.

...

Li Z, Bai X, Peng T, et al. New insights into the skin microbial communities and skin aging. *Front Microbiol* 2020; 11: 565549.

.....



Photo: Shutterstock.

ИЗОМЕРАТ САХАРИДА МОДУЛИРУЕТ МИКРОБИОТУ КОЖИ

Многие внутренние, внешние и связанные с макроорганизмом факторы модулируют микробиоту кожи. Средства для очищения кожи, такие как жидкое мыло и иные гигиенические средства, влияют на микробиоту кожи. Изомерат сахара (SI) — это увлажнитель растительного происхождения, напоминающий естественную углеводную фракцию верхнего слоя кожи. SI связывается с кожей сильнее, чем другие увлажняющие ингредиенты, и сохраняет увлажнение дольше, чем обычно. Исследователи провели плацебо-контролируемое одностороннее слепое рандомизированное клиническое

исследование, чтобы изучить, как очищение кожи жидким мылом, содержащим SI, влияет на микробиоту кожи с течением времени.

Среди потенциально полезных организмов бактерии *Parasaccus marcusii* положительно коррелировали с активным очищающим средством. Эти бактерии естественным образом вырабатывают астаксантин — мощный антиоксидантный каротиноид, потенциально положительно влияющий на здоровье. *P. marcusii* также являются разрушителями потенциально канцерогенных полиароматических углеводов и продуцентов биосурфактантов и могут играть ключевую

роль в поддержании здоровья кожи. Обработка кожи SI также уменьшала количество коринебактерий (*Brevibacterium casei* и *Rothia mucilaginosa*), связанных с кожными инфекциями, что является неописанным полезным свойством активного средства для умывания.

Эти результаты свидетельствуют о том, что обработка кожи SI может оказывать благотворное влияние на кожную микробиоту.

...

Sfriso R, Claypool J. Microbial reference frames reveal distinct shifts in the skin microbiota after cleansing. *Microorganisms* 2020; 8: 1634.

.....

МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА

❖ ТЯЖЕЛАЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ И МИКРОБИОТА

Тяжелая преэклампсия (ТПЭ) — это гипертензивное нарушение беременности, которое может иметь серьезные последствия как для матери, так и для ребенка. Для него характерны артериальная гипертензия и различные проявления мультисистемных нарушений. Роль микробиоты влагалища в патогенезе ТПЭ остается неизвестной. Настоящее исследование показало, что у женщин с ТПЭ увеличено относительное количество бактерий *Prevotella bivia* (Pb) во влагалище. Pb — это анаэробный вид грамотрицательных бактерий, который связывали с воспалительными заболеваниями органов малого таза и бактериальным вагинозом. Предыдущие исследования показали, что ожирение является фактором риска ТПЭ и что микробиота влагалища женщин с ожирением характеризуется повышенным разнообразием и преобладанием *Prevotella* spp. В этом исследовании индекс массы тела (ИМТ) был самым сильным предиктором ТПЭ, и авторы предполагают, что более высокое относительное содержание Pb в микробиоте влагалища, которое жестко зависит от ИМТ, может быть фактором патогенеза ТПЭ.

Lin CY, Lin CY, Yeh YM, et al. Severe preeclampsia is associated with a higher relative abundance of *Prevotella bivia* in the vaginal microbiota. *Sci Rep* 2020; 10: 18249.

❖ ЦЕРВИКАЛЬНАЯ СЛИЗЬ ИГРАЕТ ОГРОМНУЮ РОЛЬ ДЛЯ ЖЕНСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Цервикальная слизь (ЦС) является ключевым фактором женского здоровья: она защищает эпителий влагалища, помогает поддерживать фертильность и плодородность. В этом исследовании авторы оценивали ее роль как в физиологическом состоянии, так и при бактериальном вагинозе. Нормальная микробиота влагалища характеризуется преобладанием *Lactobacillus* spp. Для здоровья влагалища необходимо беспрепятственное взаимодействие между микробиотой влагалища, ЦС и клетками макроорганизма. Оно включает подкисление молочной кислотой, продукцию активных форм кислорода, взаимодействие между муцинами и клетками и диффузию сигнальных клеток. Бактериальный вагиноз, который может вызывать преждевременные роды, характеризуется истощением *Lactobacilli*, которое приводит к нарушению барьерной функции влагалища. Во время беременности образуется цервикальная слизистая пробка (ЦСП), предотвращающая микробное проникновение из влагалища в матку, что защищает плод от болезнетворных микроорганизмов. ЦСП содержит слизь, противомикробные соединения и иммунные клетки. У женщин с высоким риском преждевременных родов обнаружена более короткая, более проницаемая и менее мукоадгезивная ЦСП по сравнению с женщинами с низким риском. В дополнение к пероральному или вагинальному введению антибиотиков лечение бактериального вагиноза может состоять в восстановлении лактобациллярной микрофлоры влагалища. В заключение следует сказать, что ЦС имеет важное значение для фертильности и защищает от бактериального вагиноза и инфекций, передаваемых половым путем, которые повышают риск бесплодия и преждевременных родов.

Lacroix G, Gouyer V, Gottrand F, Desseyn JL. The cervicovaginal mucus barrier. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8266.



НОВОСТИ

ИНСТИТУТ МИКРОБИОТЫ «БИОКОДЕКС»

ИНСТИТУТ МИКРОБИОТЫ ТЕПЕРЬ В TWITTER

Последние научные публикации, интервью с экспертами, актуальные тематические доклады, репортажи с конференций в прямом эфире... Делитесь последними новостями о микробиоте в новом аккаунте Института микробиоты в Twitter (@Microbiota_Inst). Лента Twitter, полностью посвященная медицинским работникам, содержит актуальный научный контент со ссылкой на источники, которым можно (и нужно!) делиться. Основная цель аккаунта: опираясь на многолетний научный опыт Института микробиоты, сформировать и вырастить международное сообщество медицинских работников, специализирующихся на микробиоте. Присоединяйтесь к нашему сообществу!

На старт...
внимание... твит!
@Microbiota_Inst!



ОТЧЕТ О МИКРОБИОТЕ КОЖИ: ВЗГЛЯД НА КОЖУ ПОД НОВЫМ УГЛОМ

Институт микробиоты опубликовал новый тематический отчет об одном из крупнейших органов человеческого тела — коже, а также ее микробной экосистеме. Кожа выполняет множество функций: отделяет внутреннюю среду организма от внешней среды, защищает от ультрафиолетовых лучей, участвует в терморегуляции, является тактильным органом, поглощает и синтезирует соединения. Кроме того, кожа — это место обитания сложного сообщества микроорганизмов. Отчет предоставляет медицинским работникам исчерпывающий обзор текущих знаний о микробиоте кожи, описывает вовлеченные в жизнедеятельность кожи микроорганизмы и определяет предполагаемые механизмы действия, которые выходят далеко за рамки исключительно кожной среды, вовлекая микробиоту кишечника и головной мозг.

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/en/pro/services/publications/thematic-folder/skin-under-triple-influences-gut-brain-skin-microbiota>



Редакторы

Д-р Максим Прост (Maxime Prost), MD
Директор по медицинским вопросам во Франции

Марион Ленуар (Marion Lenoir), PhD
Менеджер по международным медицинским вопросам

Редакторская группа

Перрин Хьюгон (Perrine Hugon), PharmD, PhD
Менеджер группы обмена научной информацией о микробиоте

Оливье Вальке (Olivier Valcke)
Шеф-редактор и менеджер по связям с общественностью

Эмили Фаржье (Emilie Fargier), PhD
Менеджер группы обмена научной информацией о микробиоте

Обзор

Д-р Дорота Черука (Dorota Czerucka), PhD
Группа по изучению медицинской биологии, экосистем и иммунитета, Научный центр Монако

Раздел, посвященный взрослым

Проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)
Отделение гастроэнтерологии и нутрициологии, Больница Сен-Антуан, Париж, Франция

Раздел, посвященный детям

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

Микробиота и Covid-19

Проф. Тао Зуо (Tao Zuo)
Научно-исследовательский институт гастроэнтерологии SYSU, Институт гастроэнтерологии провинции Гуандун, Шестая аффилированная больница Университета Сунь Ят-Сена, Гуанчжоу, Китай

Обзор Конгресса

Проф. Магнус Симрен (Magnus Simrén)
Кафедра молекулярной и клинической медицины, Медицинский институт Сальгренской академии, Гётеборгский университет, Гётеборг, Швеция

Подборка литературы

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

Исполнители

Редактор:
«Джон Либби Евротекст» (John Libbey Eurotext)
Bât A / 30 rue Berthollet,
94100 Arcueil, France (Франция)
www.jle.com



Графический дизайн:
Агентство «Уэлком» (Wellcom)

Реализация:
«Скрипториа-креа» (Scriptoria-crea)

Фотографии:
Фото на обложке: Science Photo, Bacteroides fragilis