

MICROBIOTA

9

ВЕСТНИК КОМПАНИИ «БИОКОДЕКС» | МАРТ 2020



СОДЕРЖАНИЕ



ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ
НА МИКРОБИОТУ
КИШЕЧНИКА.
ВАЖНО ЛИ ЭТО?

4

РЕЦЕНЗИИ

РАЗДЕЛ «ВЗРОСЛЫЕ»
РАЗДЕЛ «ДЕТИ»

8



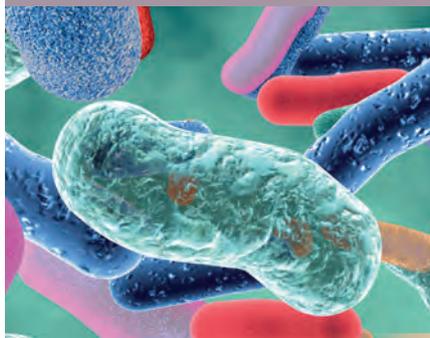
ОБЗОР КОНГРЕССА

НЕДЕЛЯ UEG 2019
ADPW 2019

12

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

16



НОВОСТИ

КОНКУРС НАУЧНЫХ
ПРОЕКТОВ
СПЕЦИАЛИСТЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
В СЕТИ

19

ОТ РЕДАКТОРА



Д-р Максим Прост (Maxime Prost)
*Директор по медицинским вопросам,
Франция*



**Камилла Обри (Camille Aubry),
Ph.D.**
*Международный менеджер
по медицинским вопросам*

**“ АНТИБИОТИКИ
ВЛИЯЮТ НЕ ТОЛЬКО
НА ПАТОГЕНЫ, НО
И НА ПОЛЕЗНУЮ
ФЛОРУ ”**

Дорогие читатели, первый антибиотик — пенициллин — был открыт шотландским бактериологом Александром Флемингом в 1928 г. Это открытие принесло ему и двум другим исследователям Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1945 г. и ознаменовало собой истинную революцию в лечении инфекционных заболеваний. Польза, которую приносят десятки существующих антибиотиков, отражает огромный прогресс, достижениями которого мы пользуемся сегодня.

Однако Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) регулярно предупреждает о неправильном применении антибиотиков. Избыточное применение антибиотиков как у человека, так и у сельскохозяйственных животных (6500 тонн в год без учета применения в Китае и США) привело к появлению резистентных бактерий (как в окружающей среде, так и в живых организмах). «Никогда еще угроза резистентности к антибиотикам не была столь реальна, а необходимость поиска решений — столь важна», — предупредил генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гебреисус в начале 2020 г.

В соответствии с позицией ВОЗ, Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Атланта, штат Джорджия) опубликовал в 2019 г. список из 18 резистентных видов бактерий, в большинстве своем патогенных, которые рассматриваются как вызывающие озабоченность или представляющие серьезную или даже угрожающую проблему. Каждый год эти бактерии становятся причиной примерно 35 000 смертей в США и 33 000 смертей в Европе (по данным за 2015 г.); по оценкам некоторых ученых, эти цифры к 2050 г. могут вырасти до 10 миллионов и даже превысить количество смертей от онкологических заболеваний.

Не остается незатронутой и микробиота кишечника: антибиотики действуют не только на патогены, но и на полезную флору. Зачастую возвращение к «нормальному» составу микробиоты занимает 1–3 месяца, а у некоторых людей она может так и не восстановиться полностью. В этом издании профессор Франсиско Гуарнер (Francisco Guarner) из Барселоны (Испания) объясняет механизмы возникновения дисбиоза на фоне применения антибиотиков, а также рассматривает кратко-, средне- и долгосрочные последствия их приема для отдельных людей и всего общества.

Приятного чтения!

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА. ВАЖНО ЛИ ЭТО?

Массовое неправильное применение антибиотиков может приводить не только к инфекциям, устойчивым к антибиотикам, но и к распространению неинфекционных хронических заболеваний.

По сравнению с любыми другими медицинскими инновациями антибиотики и вакцины внесли больший вклад в увеличение продолжительности жизни. По мнению ведущих экспертов, на которых ссылается Британский медицинский журнал, открытие антибиотиков относится к ключевым медицинским событиям [1].

Внедрение мер по профилактике и лечению инфекционных заболеваний привело к кардинальным изменениям. Инфекции обычно являлись причиной 30% всех смертей, в основном детей до 5 лет, но в конце XX века эта цифра уменьшилась до 4% [1].

Однако недавно появились два фактора, вызывающих озабоченность. Во-первых, из-за развития резистентности снижается эффективность лечения все большего числа инфекций. Основной угрозой для здоровья человека сейчас является резистентность к антибиотикам, и у нас есть подтверждение ее связи с избыточным применением антибиотиков [2]. Во-вторых, антибиотики, предназначенные для уничтожения патогенных микроорганизмов, оказывают нежелательное воздействие на экосистему микробиоты человека, восстановление которой может потребовать много времени и усилий [3]. Человеческий организм является средой обитания сложного сообщества микроорганизмов, известного как микробиом или микробиота, которое играет важную роль в поддержании здоровья человека. В результате нарушения состава микробиоты и сопутствующей потери ее функциональных свойств люди, живущие в индустриальном обществе, могут лишиться набора бактерий, оптимального для поддержания здоровья [3]. Необходимо привлечь внимание к этой проблеме в рамках медицинского сообщества и выработать четкие инструкции со стороны органов управления здравоохранением.



**Проф. Франсиско Гуарнер
(Francisco Guarner)**

*Отдел исследований
пищеварительной системы,
Университетская клиника Валь
д'Эброн, Барселона, Испания.*

ВЛИЯНИЕ МАССОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Согласно отчету ВОЗ за 2018 г. [2], общий объем антибиотиков, применяемых у человека, значительно превышает 6500 тонн в год (данные для 65 стран, без учета Китая и США). В среднем 18 из каждых 1000 человек ежедневно принимают определенную дозу антибиотика; это означает, что ежегодно люди принимают 139 миллионов доз.

Это значение в африканских странах ниже (в среднем 12 на 1000 человек), чем в Европе (17,8) или Америке (18,2), при этом инфекции обуславливают до 36,6% всех случаев смерти в Африке и только 2,7% в Европе и 4,5% в Америке. В странах с низким доходом все еще наблюдается высокая смертность от инфекционных заболеваний при низкой частоте применения антибиотиков. Ограниченный доступ, ошибки в применении лекарственных средств или неправильные схемы лечения могут способствовать развитию в этих странах таких резистентных инфекций как, например, туберкулез.

► РИСУНОК 1

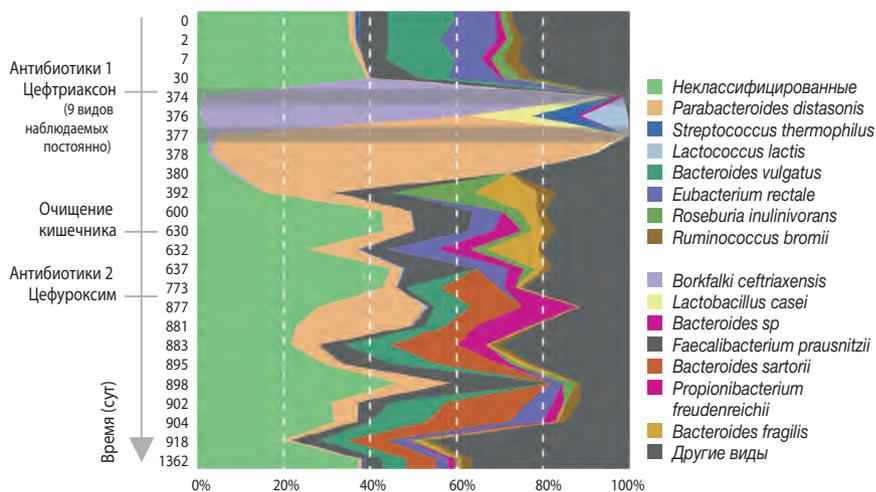
Цефтриаксон вызвал монодоминирование одного штамма, содержание которого в образцах кала в дни 374 и 376 выросло до 92%, после чего наблюдалось монодоминирование *Parabacteroides distasonis* в дни 377, 378 и 380 [из 6].

В развитых странах до половины всех назначений антибиотиков можно считать ненадлежащими [2]. Ненужный прием антибиотиков ускоряет развитие резистентности и вызывает рост доли штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и т. д. с множественной лекарственной резистентностью [2].

ВЫЗЫВАЕМЫЙ АНТИБИОТИКАМИ ДИСБАКТЕРИОЗ

Хотя большинство схем применения антибиотиков не вызывают немедленных и явных побочных эффектов, многих специалистов беспокоит косвенный вред, выражающийся в нарушении состава и функций кишечной микробиоты [3]. Самым частым осложнением применения антибиотиков является вызываемая ими диарея, которая развивается у 15–25% пациентов. Большинство случаев вызванной антибиотиками диареи имеют легкое течение и проходят самостоятельно. Однако развивается все больше тяжелых форм заболевания, включая диарею, вызванную *Clostridioides difficile*. Вызываемые антибиотиками нарушения состава микробиоты способствуют созреванию спор *C. difficile* в кишечнике, избыточному росту вегетативных форм и продукции токсина, что приводит к повреждению эпителия и колиту. Клинические проявления колеблются от самоограничивающейся диареи до токсического мегаколона, фульминантного колита и смерти [4].

В первые 3 года после рождения у детей наблюдается быстрое увеличение разнообразия кишечной микробиоты, после чего она стабилизируется в состоянии, в котором существует у взрослых. После этого основной состав микробиоты остается стабильным, однако может происходить колебание содержания бактерий в ответ на воздействие внешних факторов (диеты, лекарств, путешествий и т. д.). Исследования показали, что применение антибиотиков приводит к очень сильному сдвигу относительного содержания различных бактерий. У пациентов, принимавших β-лактамы или хинолоны, количество видов основных бактерий уменьшилось с 29 до 12, общее количество имеющихся видов бактерий уменьшилось на 25% и наблюдалась смена доминантного рода с *Faecalibacterium* на *Bacteroides* [5]. Прием антибиотиков приводил к уменьшению разнообразия бактерий (обеднению экосистемы кишечника) и избыточному росту резистентных видов, что



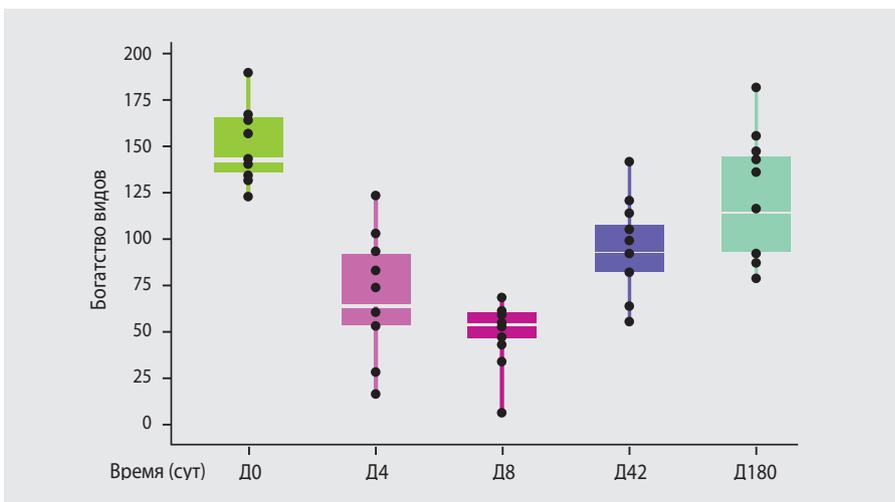
сопровождалось общим ростом микробной нагрузки, то есть увеличением количества бактерий в 1 г кала [5]. После внутривенного введения цефтриаксона описаны случаи исключительно сильного избыточного роста бактерий с монодоминированием одного штамма, относительное содержание в кале которого могло достигать 92% [6]. (рисунок 1).

У здоровых добровольцев 4-дневное применение антибиотиков приводило к разрастанию энтеробактерий и других патогенных микроорганизмов (*Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium nucleatum*) и снижению содержания видов *Bifidobacterium* и продуцентов бутирата [7]. Восстановление кишечной микробиоты до состояния, близкого к исходному, происходило только через 1,5 месяца, и даже через 180 дней в составе кала не удалось обнаружить 9 распространенных видов бактерий, которые имелись у всех участников до начала лечения (рисунки 2 и 3).

Дисбактериоз — это изменение состава и функций микробиоты, которое нарушает экосистему кишечника до такой степени, что снижаются ее защитные и адаптивные возможности [8]. Влияние антибиотиков на функции продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в частности бутирата, может иметь долгосрочные последствия из-за нарушения симбиотического баланса между микробиотой и организмом хозяина. Неспособность синтезировать бутират усиливает поступление кислорода в слизистую оболочку и нарушает микроэкосистему. Это повышает выживаемость устойчивых к кислороду бактерий (энтеробактерий) и затрудняет восстановление продуцентов бутирата, например *Faecalibacterium*, которые являются строгими анаэробами [9]. Такие изменения критически влияют на способность экосистемы к адаптации и способствуют переходу дисбаланса в хроническую форму.

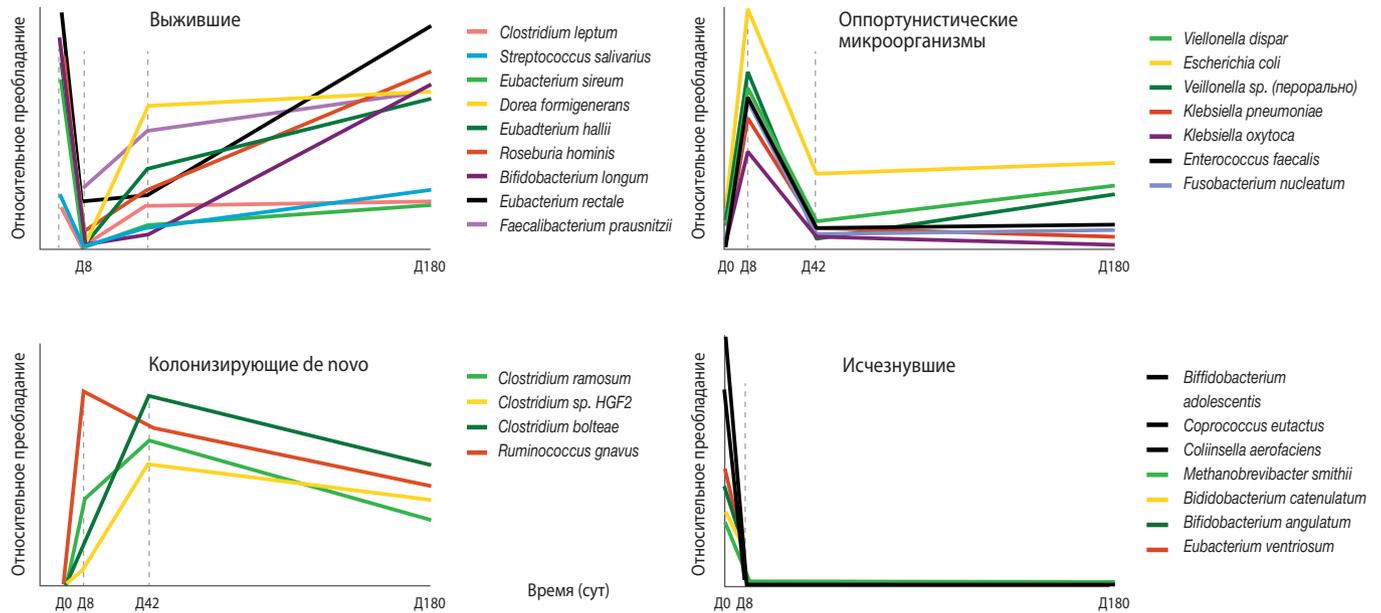
► РИСУНОК 2

Уменьшение количества и разнообразия бактерий в микробиоте кишечника с дня 0 по день 4 после применения антибиотиков [из 7].



▼ РИСУНОК 3

4-дневное применение антибиотиков значительно изменяет соотношение между различными бактериями. В зависимости от распространенности в течение 180-дневного периода исследования, были выделены 4 группы бактерий: выживающие, оппортунистические, колонизирующие de novo и потерянные [из 7].



Нежелательное побочное влияние антибиотиков на микробиоту кишечника и сопутствующая потеря ее функциональных свойств могут привести к нарушению симбиотического баланса между микробиотой и организмом хозяина.

РЕЗИСТОМ

Резистом — это совокупность всех генов бактерий, прямо или опосредованно вносящих вклад в резистентность к антибиотикам. Гены резистентности, по-видимому, не подвергаются селекции в ответ на кратковременное воздействие антибиотика. Антибиотики синтезируются уже сотни миллионов лет, и столько же лет существует резистентность к ним, но количество генов в резистоме отражает непрерывную совместную эволюцию продуцентов антибиотиков и организмов-мишеней. Состав резистома и распространенность генов резистентности у бактерий человека адаптируются к действию факторов селекции, связанных с поведением человека.

Виды, имеющие гены резистентности к β-лактамам, подвергаются положительной селекции во время и после применения антибиотиков [7]. Аналогичным образом наличие генов резистентности к аминогликозидам тоже повышает риск колонизации de novo. Носительство генов резистентности к антибиотикам влияет на процесс восстановления после применения антибиотиков [7].

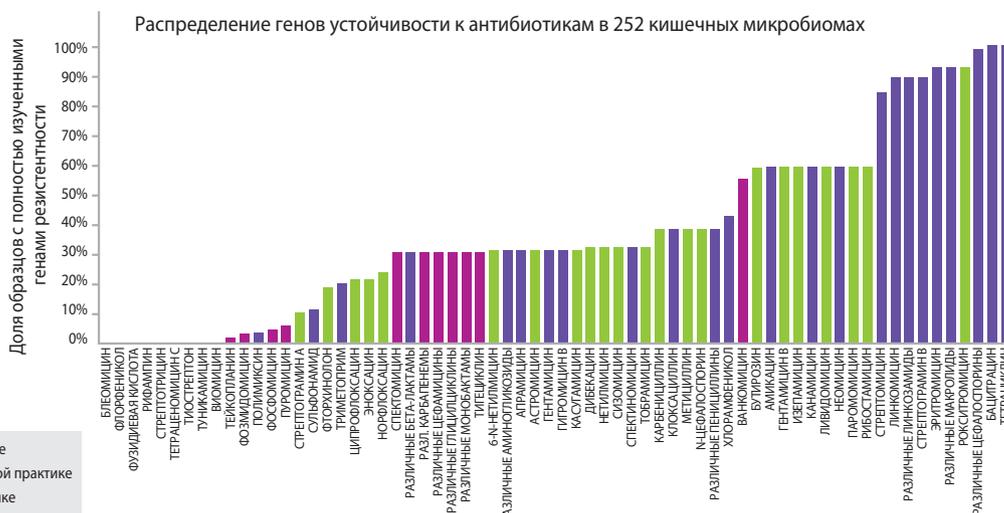
Микробиота кишечника человека содержит разнообразные гены резистентности к антибиотикам, которые можно изучить с помощью методов молекулярного секвенирования [10]. Исследование 252 образцов кала, полученных у людей из разных стран, показало, что самыми распространенными генами резистентности в микробиоте являются гены резистентности к антибиотикам, которые также применяются у животных, и к антибиотикам, применяемым уже достаточно долгое время (рисунок 4) [11]. Данные о применении антибиотиков у людей и животных в разных странах соответствуют различиям распространенности генов резистентности в этих странах. В совокупности эти данные позволяют предположить положительную корреляцию между уровнем применения антибиотиков и распространенностью генов резистентности к ним.

Некоторые гены резистентности к антибиотикам легко переходят от одних бактерий к другим при горизонтальной передаче генов. Исследования показали, что в условиях вызванного антибиотиками стресса рост оппортунистических бактерий приводит к распространению генов резистентности среди сообщества микроорганизмов. Долгосрочное исследование микробиоты кишечника финских детей показало, что прием антибиотиков способствует распространению генов резистентности к антибиотикам в кишечнике из-за избыточного роста бактерий, несущих эти гены, и усиления переноса генов резистентности посредством

В условиях вызванного антибиотиками стресса рост оппортунистических бактерий приводит к распространению генов резистентности среди сообщества микроорганизмов кишечника. Микробиота кишечника человека является резервуаром генов резистентности, из которого они могут передаваться патогенам.

► РИСУНОК 4

Резистом кишечника человека: самые распространенные гены резистентности — это гены резистентности к тем антибиотикам, которые применяются уже давно или которые также применяют у животных [из 11].



■ Одобрено к применению в ветеринарной практике
 ■ Аналог, одобренный к применению в ветеринарной практике
 ■ Не одобрен к применению в ветеринарной практике



Пробиотики могут предотвращать избыточный рост резистентных видов бактерий в ходе лечения антибиотиками и свести к минимуму распространение генов резистентности к ним.

плазмид [12]. Максимальная распространенность генов резистентности к антибиотикам, переносимых хромосомами бактерий, достигает пика после приема антибиотика, после чего наблюдается резкий спад, в то время как распространенность генов резистентности, переносимых мобильными элементами, сохраняется длительное время после завершения антибактериальной терапии. Это можно объяснить тем, что эписомальные гены могут широко циркулировать между видами бактерий по механизму горизонтального переноса генов.

Микробиота кишечника человека может быть самым доступным для патогенов резервуаром генов резистентности. Применение антибиотиков в раннем возрасте сопровождается уменьшением разнообразия микробиоты и повышением риска развития резистентности к антибиотикам.

АНТИБИОТИКИ И РИСК ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нарушение экосистемы микробиоты кишечника в раннем возрасте в сочетании с генетической предрасположенностью может оказывать долгосрочное влияние на иммунную систему, вызывая заболевания или предрасположенность к ним в более старшем возрасте. Действительно, было показано, что воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), метаболические расстройства (сахарный диабет 2-го типа, ожирение) и атопические заболевания связаны с изменением состава микробиоты кишечника.

Ведущая гипотеза о патогенезе воспалительных заболеваний заключается в том, что воспаление запускается изменением состава микробиоты кишечника на фоне повторяющегося воздействия антибиотиков. Риск развития ВЗК у детей, получавших антибиотики в течение первого года жизни, в 5,5 раза выше, чем у детей, не получавших антибиотиков [13]. Аналогично, применение антибиотиков в первые 2 года жизни, когда в организме ребенка развивается популяция адипоцитов, ассоциируется с последующим развитием детского ожирения [14]. Обеднение микробиоты кишечника сопровождается усилением накопления жира, резистентностью к инсулину и лептину и более выраженным воспалительным фенотипом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на способность микробиоты кишечника к адаптации, в настоящее время распространение генов резистентности к антибиотикам представляет серьезную угрозу для здоровья людей, и основной причиной этого, по-видимому, является чрезмерное применение антибиотиков. Кроме того, появляется все больше данных, связывающих ослабление микробиоты жителей развитых стран с одновременным распространением неинфекционных хронических заболеваний [3]. Опять-таки, ведущей причиной такого нарушения микробиоты является использование антибиотиков. Сдвиг существующих тенденций в сторону более стандартизированной медицинской практики является сложной задачей для здравоохранения XXI века.

Без сомнения, ограниченное и рациональное применение антибиотиков является наилучшим и наиболее эффективным способом предотвращения нарушений состава микробиоты кишечника человека. Интересно, что применение пробиотиков с подтвержденной эффективностью с целью предотвращения антибиотико-ассоциированной диареи позволяет сдерживать избыточный рост резистентных видов бактерий в процессе применения антибиотиков [15]. Потенциально эта стратегия может свести к минимуму распространение генов резистентности к антибиотикам.

Список литературы

- Burns H. Medical milestones. Germ theory: invisible killers revealed. *BMJ* 2007; 336(Suppl 1): s11.
- Всемирная организация здравоохранения. Отчет ВОЗ о контроле за объемом применения антибиотиков: ранний этап осуществления в 2016-2018 гг. *Женева*, 2018 г.
- Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science* 2019; 366: eaaw9255.
- Britton R, Young V. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology* 2014; 146: 1547-53.
- Panda S, El khader I, Casellas F, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One* 2014; 9: e95476.
- Hildebrand F, Moinho-Silva L, Blasche S, et al. Antibiotics-induced monodominance of a novel gut bacterial order. *Gut* 2019; 68: 1781-90.
- Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol* 2018; 3: 1255-65.
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 219-32.
- Litvak Y, Byndloss MX, Bäumler AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. *Science* 2018; 362: 1-15.
- Sommer MOA, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 2009; 325: 1128-31.
- Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, et al. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome Res* 2013; 23: 1163-9.
- Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatments on strain-level diversity and stability. *Sci Transl Med* 2016; 8: 343-81.
- Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: A population-based cohort study. *Pediatrics* 2012; 130: e794-e803.
- Stark CM, Susi A, Emerick J, Nylund CM. Antibiotic and acid-suppression medication during early childhood are associated with obesity. *Gut* 2019; 68: 62-9.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Schulz S, Manowsky J, Verstraelen H, Swidsinski S. Functional anatomy of the colonic bioreactor: Impact of antibiotics and *Saccharomyces boulardii* on bacterial composition in human fecal cylinders. *Syst Appl Microbiol* 2016; 39: 67-75.



фото Shutterstock

РЕЦЕНЗИИ

РАЗДЕЛ «ВЗРОСЛЫЕ»

❖ АНАЛИЗ ВСЕГО ВИРОМА ПОЗВОЛЯЕТ ПРОЛИТЬ СВЕТ НА «ТЕМНУЮ МАТЕРИЮ» ВИРУСОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Рецензия на оригинальную публикацию Clooney et al. (*Cell Host & Microbe* 2019) [1]



Проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)

Отделение гастроэнтерологии и диетологии, Больница Сент-Антуан (Saint-Antoine Hospital), Париж, Франция

Считается, что кишечный виром человека оказывает значительное влияние на его микробиом и здоровье. Тем не менее большинство анализов были выполнены на ограниченной выборке известных вирусов. Используя опубликованные данные анализа всего вирома, выполненного у когорты пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), и собственные накопленные данные по язвенному колиту, авторы проливают свет на состав человеческого кишечного вирома при ВЗК за рамками минимальной части вирома, поддающейся идентификации. Они наблюдали изменения вирома, специфичные для ВЗК, а также увеличение количества последовательностей умеренных фагов у лиц с болезнью Крона. В отличие от предыдущих методов, основанных на информации, полученной из баз данных, изменений в многообразии вирусов не наблюдалось. У пациентов с ВЗК изменения состава вирома отражали изменения бактериального состава кишечной микробиоты. Кроме того, использование состава бактериальной микробиоты и вирома одновременно позволяет более эффективно дифференцировать здоровых людей и больных. Этот метод анализа всего вирома в разных когортах подчеркивает важные признаки ВЗК, что может иметь решающее значение для разработки будущих биомаркеров и лекарственных препаратов.

ЧТО НАМ УЖЕ ИЗВЕСТНО ПО ЭТОЙ ТЕМЕ?

Виром, вероятно, представляет собой один из основных элементов, формирующих человеческий кишечный микробиом, но он также может являться наименее изученным его компонентом. Виром состоит в основном из бактериофагов (фагов),

которые играют ключевую роль во многих микробных экосистемах, способствуя разнообразию их состава, восполнению запасов питательных веществ и горизонтальному переносу генов. Понимание роли бактериофагов в составе микробных сообществ будет иметь важное значение, если мы хотим изучить и контролировать изменения в человеческом кишечном микробиоме, связанные

с различными заболеваниями. Культивирование многих кишечных бактерий (и потенциальных хозяев фагов) в лаборатории является трудной задачей, а это означает, что изучение вирома в значительной степени зависит от метагеномного секвенирования и биоинформационных подходов.

Однако у фагов отсутствуют универсальные маркерные гены (например, ген 16S rRNA, обнаруженный в бактериях), их система классификации и необходимые базы данных еще недостаточно разработаны, что означает необходимость использовать подходы, не зависящие от баз данных. Первые метагеномные исследования выявили разнообразие вирома кишечника человека, но позволили классифицировать только очень небольшую часть (2%) секвенированной ДНК [2]. Прогресс в развитии технологий высокопроизводительного секвенирования теперь позволяет анализировать виром с беспрецедентной точностью. Было подтверждено, что виром невероятно разнообразен, что большая его часть не совпадает с какими-либо эталонными вирусными последовательностями, представленными в базах данных (так называемая темная материя вирусов), и что состав вирома уникален для каждого человека.

Хотя этиология ВЗК часто остается неясной, эти заболевания имеют многофакторную природу и



КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Большая часть виroma кишечника не может быть изучена в связи с отсутствием информации о нем в базах данных.
- Описанный здесь метод позволяет проанализировать весь виром кишечника, независимо от наличия информации в базе данных.
- При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) виром кишечника изменяется, становится менее стабильным, и в нем начинают преобладать умеренные фаги.
- В будущем виром кишечника может быть использован в качестве биомаркера или для разработки медицинских препаратов.

связаны с изменениями микробиома кишечника. Полученные в последнее время данные указывают на то, что виром кишечника при ВЗК изменяется [3], увеличивается общее разнообразие и повышается относительная численность представителей порядка *Caudovirales*. Однако почти все результаты были основаны на изменениях в составе идентифицируемой фракции виroma, которая может составлять всего 15% объема данных [3]. Это ограничивает наше общее понимание виroma и затрудняет идентификацию потенциальных биомаркеров заболевания. Если мы хотим полностью охарактеризовать изменения виroma кишечника, нам следует прибегать к аналитическим методам, независимым от баз данных.

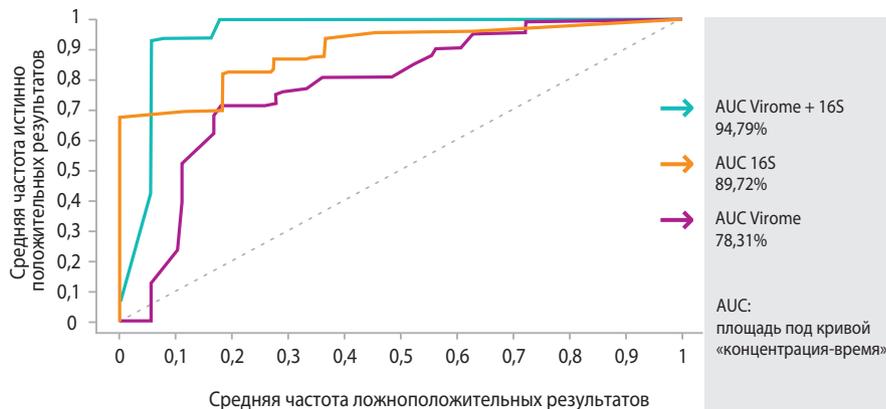
КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ ЭТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ?

Авторы этого исследования провели повторный анализ ряда опубликованных основных данных [3], полученных в группе пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом и в контрольной группе здоровых лиц. Проблема высокой индивидуальной изменчивости была преодолена с помощью использования белков-гомологов и специального алгоритма (алгоритма кластеризации Маркова) для группировки вирусных последовательностей в предполагаемые таксономические ранги. Это позволило описать изменения в составе всего виroma за пределами идентифицируемого

▼ РИСУНОК 1

Классификация здоровых добровольцев и пациентов с ВЗК с использованием данных о геноме вирусов и бактерий микробиоты кишечника, полученных путем секвенирования 16S (участники исследования [2]).

Кривая ROC для статистических моделей, использующих только совокупность генов вирусов, только данные секвенирования 16S бактерий микробиоты или оба фактора.



меньшинства. Авторы предполагают, что в отличие от основного виroma у здоровых субъектов, состоящего из вирулентных фагов, виром участников исследования с ВЗК изменен, менее стабилен, и в нем преобладают умеренные фаги. Они показали, что изменения в виrome отражают изменения в бактериальной микробиоте и что использование состава бактериальной микробиоты и виroma позволило более эффективно дифференцировать пациентов с ВЗК от здоровых участников исследования (рисунок 1). Результаты были подтверждены в продольном исследовании в когорте пациентов с язвенным колитом. Этот метод, независимый от базы данных, может быть использован с целью лучшего понимания «темной материи» вирусов на основании многих опубликованных исследований.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования подтверждают, что виром кишечника человека изменяется при ВЗК и что это может быть связано с бактериальной микробиотой; это можно использовать в качестве диагностического или даже прогностического биомаркера. Кроме того, наблюдаемые изменения дают основания полагать, что виром может частично отвечать за изменения в бактериальной микробиоте, наблюдаемые при ВЗК. В связи с этим виром кишечника может быть будущей мишенью или будущим терапевтическим инструментом при ВЗК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Используя метод, не зависящий от базы данных, можно исследовать весь кишечный виром, тогда как обычно исследуется только его меньшая часть. У здоровых участников исследования виром состоит из вирулентных фагов, тогда как виром участников исследования с ВЗК изменен, менее стабилен, и в нем преобладают умеренные фаги. Использование сочетания виroma и бактериальной микробиоты позволяет более эффективно дифференцировать пациентов с ВЗК и здоровых участников исследования, чем при изучении только виroma или только бактериальной микробиоты. Эти результаты открывают новые перспективы для использования виroma в качестве биомаркера или терапевтической мишени при ВЗК.

Список литературы

1. Clooney AG, Sutton TDS, Shkoporov AN, et al. Whole-virome analysis sheds light on viral dark matter in inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe* 2019; 26: 764-78.
2. Minot S, Sinha R, Chen J, et al. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res* 2011; 21: 1616-25.
3. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015; 160: 447-60.

РЕЦЕНЗИИ

РАЗДЕЛ «ДЕТИ»

ДОЛГОСРОЧНОЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МИКРОБИОТЫ НА СИМПТОМЫ АУТИЗМА И МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

Рецензия на оригинальную публикацию Kang et al. (Sci Rep 2019) [1]



Проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)

Отделение гастроэнтерологии и диетологии, Детская больница, Тулуза, Франция

Во многих работах сообщалось о нарушении состава кишечной микробиоты у лиц с расстройствами аутистического спектра (РАС), что заставляет предположить наличие связи между микробиомом кишечника и аутистическим поведением. Модификация микробиома кишечника — это потенциальный способ улучшения желудочно-кишечных и поведенческих симптомов у детей с РАС, а трансплантация фекальной микробиоты может трансформировать дисбиотический кишечный микробиом в здоровый благодаря получению большого количества комменсальных микроорганизмов от здорового донора. Авторы ранее провели открытое исследование методики трансплантации микробиоты, которая включала применение антибиотиков, очищение кишечника, применение ингибиторов соляной кислоты, трансплантацию фекальной микробиоты, в результате чего отмечалось значимое улучшение симптомов со стороны ЖКТ, симптомов, обусловленных аутизмом, а также состава кишечной микробиоты. В настоящей работе авторы представляют результаты наблюдения за теми же 18 участниками после завершения лечения. Интересно, что у них сохранялось улучшение симптомов со стороны ЖКТ, в то время как улучшение симптомов, обусловленных аутизмом, стало еще более выраженным после окончания лечения. Те значимые изменения, которые отмечались на момент окончания лечения, сохранялись и в процессе последующего наблюдения — в том числе существенное улучшение разнообразия состава бактерий и относительного содержания *Bifidobacteria* и *Prevotella*. Полученные данные свидетельствуют о долгосрочной безопасности и эффективности трансплантации микробиоты как метода лечения детей с РАС, имеющих желудочно-кишечные симптомы, что требует проведения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в будущем.

ЧТО НАМ УЖЕ ИЗВЕСТНО ПО ЭТОЙ ТЕМЕ?

Известно, что дети с расстройствами аутистического спектра страдают от различных проблем со стороны ЖКТ, включая запоры, диарею и вздутие живота. У этих детей также имеются

дисбиотические изменения микробиоты кишечника, характеризующиеся повышенным соотношением фирмикутов и бактероидов в связи с низким относительным содержанием бактероидов. Этот дисбиоз изменяет связь «кишечник — головной мозг», усугубляя проблемы со стороны ЖКТ и способствуя усилению характерного аутистического поведения.

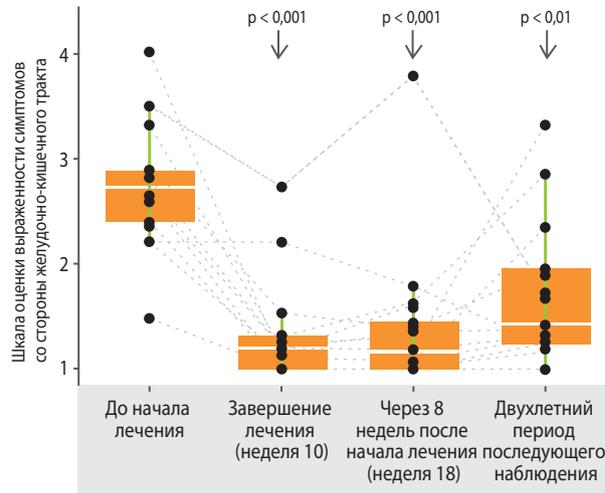
Терапия методом трансплантации кишечной микробиоты заключается в начальной подготовке ЖКТ с помощью 14-дневного курса ванкомицина и очищении кишечника на 15-й день с последующей трансплантацией фекальной микробиоты с использованием высокой начальной дозы стандартизированной микробиоты кишечника человека (пероральным или ректальным путем), а затем низкой поддерживающей дозы в течение 7–8 недель, одновременно с ингибитором протонной помпы начиная с 12-го дня. Kang et al. ранее сообщали, что в 8-недельном наблюдении использование этого метода лечения в дополнение к модификации кишечной микробиоты приводило к снижению симптоматики со стороны ЖКТ на 80% и менее выраженному снижению поведенческих симптомов у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) [2].

КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ ЭТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ?

В этой статье представлены результаты контрольного обследования 18 детей с аутичным поведением через два года после первоначальной терапии методом трансплантации кишечной микробиоты. Снижение симптоматики со стороны ЖКТ, оцениваемое с помощью шкалы оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ, сохранялось и составляло 58% (рисунок 1). Наблюдалось снижение выраженности всех желудочно-кишечных симптомов (боли в животе, диспепсия, диарея и запор). Улучшение кишечного транзита сохранялось, доля дней с наличием патологического стула снизилась на 26%.

► **РИСУНОК 1**

Изменение симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оценивали с помощью шкалы оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ (Gastrointestinal Symptom Rating Scale questionnaire).

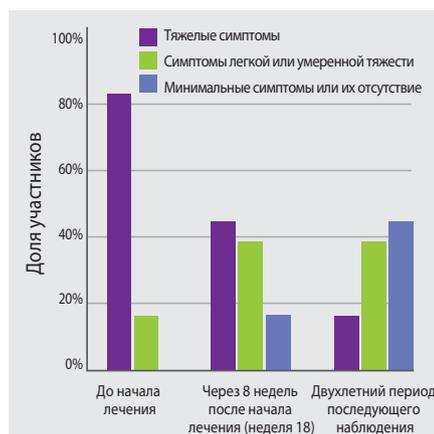


Семьи сообщали об устойчивом снижении проявлений аутизма. Степень тяжести РАС была на 47% ниже, чем исходный уровень по оценочной шкале аутизма у детей (*Childhood Autism Rating Scale*) (рисунок 2). В *Контрольном перечне aberrантного поведения (Aberrant Behavior Checklist)* показатели продолжали улучшаться: если через 8 недель наблюдений они составили 24%, то спустя 2 года достигли отметки 35%.

Микробиоту кишечника анализировали у 16 из 18 детей путем исследования гена 16S RNA. Разнообразие бактериальной флоры через два года было более выраженным, чем после 8 недель наблюдения (рисунок 3). Более высокое относительное содержание бифидобактерий (*Bifidobacterium*) и превотелл (*Prevotella*) сохранялось в течение 2-летнего периода наблюдения, в то время как относительное содержание бактерий *Desulfovibrio* оставалось незначительным.

▼ **РИСУНОК 2**

Тяжесть симптомов, обусловленных расстройствами аутистического спектра



Список литературы

1. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep* 2019; 9: 5821.
2. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017; 5: 10.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Эти данные указывают на то, что терапия методом трансплантации микробиоты оказывает стойкое долгосрочное влияние на микриобиом кишечника. Кроме того, она вызывает значительное и стойкое снижение симптомов со стороны ЖКТ и поведенческих расстройств аутистического спектра.

В настоящее время необходимо проведение рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований с участием детей с РАС, у которых имеются проблемы со стороны ЖКТ, и детей с отсутствием этих проблем. Действительно, дисбактериоз может присутствовать и влиять на связь «кишечник — головной мозг» даже при отсутствии симптомов со стороны ЖКТ. Перед применением этого метода в клинической практике результаты этого исследования должны быть дополнительно подтверждены.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

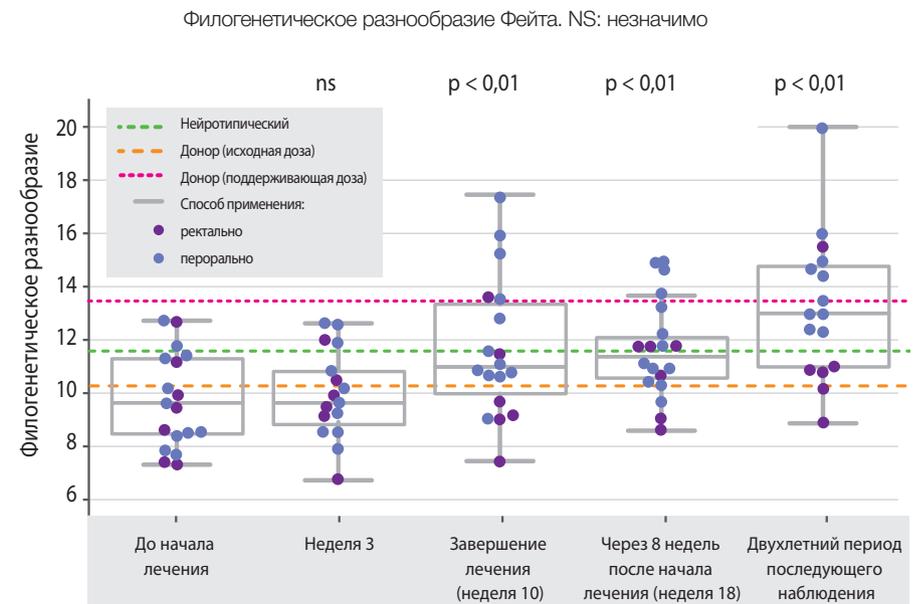
- Терапия методом трансплантации микробиоты оказывает стойкое влияние на выраженность симптомов со стороны ЖКТ через два года после первоначального лечения.
- Она также влияет на аутистическое поведение через два года после первоначального лечения.
- Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, может ли трансплантация микробиоты уменьшить аутистическое поведение даже при отсутствии проблем со стороны ЖКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подтверждают положительное влияние метода трансплантации микробиоты у детей с расстройствами аутистического спектра. Положительная динамика на фоне первоначально назначенного лечения сохранялась в течение 2-летнего периода последующего наблюдения как в отношении кишечной микробиоты и желудочно-кишечных симптомов, так и в отношении аутистического поведения.

▼ **РИСУНОК 3**

Оценка кишечной микробиоты



UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY

ueg week

на страже здоровья
пищеварительной системы

19–23 октября 2019 г.
Барселона, Испания
Место проведения: Fira Gran Via

2019



ОБЗОР КОНГРЕССА

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY

ueg week



Доктор Поль Карденас

*Институт микробиологии,
Universidad San Francisco de Quito,
Эквадор*

❖ КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ НА НЕЕ ВЛИЯНИЕ, И ИХ РОЛЬ ПРИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ



ОКТАБРЬ 2019 Г.



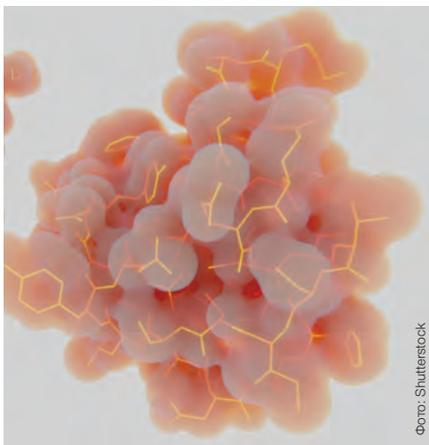
БАРСЕЛОНА, ИСПАНИЯ

В рамках недели UEG 2019 были рассмотрены интересные данные о влиянии кишечной микробиоты на профилактику, развитие и лечение общественно значимых заболеваний.

РАЗВИТИЕ И ВАРИАНТЫ НОРМАЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиота представляет собой сложное микробное сообщество, созданное в индивидуально меняющихся экосистемах (например, в кишечнике человека). Поэтому ее формирование зависит от широкого спектра факторов и воздействий, о которых говорила Джорджина Холд (Georgina Hold) (Университет Южного Уэльса, Австралия). Триллионы микробов эволюционировали вместе с

людьми и постоянно адаптируются к физиологии человека. Уже с момента рождения состав микробиоты варьирует в зависимости от таких факторов, как способ родоразрешения, особенности питания, географическая локализация, факторы, действующие на раннем этапе (загрязнение, антибиотики), старение и генетические особенности организма-хозяина. Однако факторы окружающей среды, по-видимому, играют более важную роль в моделировании микробиоты, чем генетические особенности хозяина [1]. Ранняя микробиота является важным фактором, который определяет понимание механизма развития хронических заболеваний, особенно у жителей городов, — бронхиальной астмы, аллергических заболеваний, экземы, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), целиакии, ожирения.



Не существует одного определенного «нормального» паттерна микробиоты, поскольку ее метаболические и функциональные характеристики не зависят от вида микроорганизмов. Аналогичным образом в формировании микробиоты кишечника региональные факторы играют большую роль, чем межличностные особенности [2]. Результаты, опубликованные Стью Мейникманом (Stijn Meijnikman) после исследования когорты HELIUS (Академический медицинский центр, Нидерланды), показали, что бактериальное разнообразие связано с этническим происхождением (вероятно, обуславливающим особенности питания и наследственные признаки). Считается, что на фоне западной диеты отмечается высокое соотношение бактериоидов и превотелл, однако исследование функциональных возможностей микробиоты, как правило, приводит к противоречивым результатам. В результате термин «дисбиоз» является неточным, так как не определены понятия «здоровой», «нездоровой», «отличающейся» микробиоты.

МИКРОБИОТА И ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Взаимодействие между микробиотой и организмом хозяина — двустороннее, при этом липополисахарид (ЛПС) является важным медиатором, секретруемым грамотрицательными микроорганизмами, запускающими процесс воспаления в стенке кишки, наряду с пролиферацией адипоцитов и инсулинорезистентностью, объяснил Реми Бурселен (Remy Burcelin) (Университет Поля Сабатье, Франция).

Бактериальная транслокация в жировую ткань также играет важную роль в развитии метаболического синдрома. Кроме того, высокие концентрации бактериальной ДНК в адипоцитах можно рассматривать в качестве молекулярных биомаркеров сахарного диабета 2-го типа.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — это комплексное заболевание, при котором отмечается патофизиологическое взаимодействие микробиоты и организма хозяина, как рассказал Магнус Симрен (Magnus Simrén) (Университетская больница Сальгрэнска, Швеция). У некоторых пациентов с СРК отсутствует четкая картина микробиоты при сравнении со здоровыми лицами. В то же время была обнаружена связь тяжести симптомов с некоторыми специфическими паттернами [3]. У пациентов с СРК можно снизить симптоматику за счет изменения структуры микробиоты (при применении пробиотиков или невсасывающихся антибиотиков).

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА

Применение лекарственных препаратов напрямую связано с составом микробиоты кишечника, объясняет Ринз К. Веерсма (Rinse K. Weersma) (Университетский медицинский центр Гронинген, Нидерланды). Существуют три сценария: препарат воздействует на кишечную микробиоту, изменяя ее состав/функцию, микробиота

метаболизирует препарат, активируя/инактивируя его; или микробиота оказывает косвенное влияние на эффективность препарата [4]. В первом случае применение ингибиторов протонной помпы приводило к увеличению количества потенциально вредоносных бактерий (*Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Escherichia*). На фоне применения других препаратов (метформин, слабительные, антидепрессанты и антибиотики) отмечалось значительное влияние на микробиоту кишечника. В рамках второго сценария наиболее часто изучают сульфасалазин (который активируется под действием микробиоты) и дигоксин (который инактивируется под действием определенных штаммов бактерий).

Косвенное влияние микробиоты кишечника на эффективность препаратов было продемонстрировано в отношении противоопухолевой иммунотерапии, о которой рассказал Гарри Сокол (Harry Sokol) (Больница Сент-Антуан, Франция). Эффективность препаратов анти-PD-1 при иммунотерапии меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака почки и других опухолей напрямую меняется в результате применения антибиотиков. Кроме того, положительное действие ипилимумаба на течение меланомы непосредственно связано с наличием *Faecalibacterium prausnitzii* [5]. В других исследованиях были получены аналогичные результаты, но с другими бактериями, например *Akkermansia muciniphila*, однако похоже, что их противовоспалительный эффект реализуется посредством пути CTL4.



Фото: Shutterstock

Список литературы

1. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018; 555: 210–5.
2. Martá nez I, Stegen JC, Greenhill AR, et al. The gut microbiota of rural Papua New Guineans: composition, diversity patterns and ecological processes. *Cell Reports* 2015; 11: 527–38.
3. Tap J, Derrien M, Tomblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111–23.
4. Doestzada M, Vila AV, Zhermakova A, et al. Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine? *Protein Cell* 2018; 9: 432–45.
5. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 1368–79.

АЗИАТСКО-ТИХООКЕАНСКАЯ НЕДЕЛЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

12–15 декабря 2019 г.
Конференц-центр Biswa Bangla,
Калькутта

2019
apdw
KOLKATA

ОБЗОР КОНГРЕССА



Проф. Гурдас Чоудхури
(Gourdas Choudhuri)

Госпиталь Хортис, Хариана, Индия

РАСТУЩЕЕ ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ



ДЕКАБРЬ 2019 Г.



КАЛЬКУТТА, ИНДИЯ

Азиатско-Тихоокеанская конференция по заболеваниям пищеварительной системы, проходившая в Индии 12–15 декабря, была посвящена роли кишечной микробиоты в нормальной работе системы пищеварения. В конференции принимали участие более 5000 участников со всего мира, при этом залы на обоих крупных симпозиумах, посвященных этой теме, были переполнены.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Первый симпозиум начался с детального обзора, представленного доктором Хольтманом из Австралии. Он подчеркнул, что большое количе-

ство комменсальных бактерий, обычно обитающих в кишечнике человека, намного превышает количество клеток в человеческом организме, и обратил внимание на ключевую роль микроорганизмов в поддержании здоровья человека.

Кишечные микроорганизмы относятся к трем таксономическим классам: бактерии, археи и эукариоты. Хотя большинство из них трудно вырастить, они выполняют важнейшие функции переваривания пищи (особенно клетчатки), производства и поглощения витаминов, поглощения питательных веществ, защиты слизистой оболочки от колонизации патогенами, регуляции иммунной системы хозяина и перистальтики кишечника.

По мнению доктора Хольтмана, хотя микробиота, полученная из кала (люминальные микроорганизмы), является наиболее изученной, ученые теперь признают существование «микробиоты, ассоциированной со слизистыми оболочками», которую более сложно выделить, охарактеризовать и вырастить, но которая, по-видимому, играет гораздо более значимую роль в регуляции здоровья кишечника и иммунной системы человека.

Появляется все большее количество данных, свидетельствующих о роли SIBO (синдрома усиленного бактериального роста в тонком кишечнике) и дисбиоза в развитии ряда заболеваний. Например, было показано, что люминальная антибактериальная терапия улучшает работу печени у пациентов

с хроническими заболеваниями печени и первичным склерозирующим холангитом, а клиническая эффективность часто отмечается у пациентов с синдромом/болезнью раздраженного кишечника (СРК/БРК).

Автор подчеркнул наличие значимых корреляций между кишечной микробиотой и различными заболеваниями ЖКТ и заболеваниями другой локализации и продемонстрировал увеличивающийся объем данных, свидетельствующих о возможности излечения или достижения контроля неизлечимых на данный момент заболеваний при применении способов терапии, направленных на кишечную микробиоту.

КАК МОЖНО ИЗУЧАТЬ МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА?

Чем больше мы понимаем работу кишечной микробиоты, тем больше методов мы можем использовать для ее изучения. Доктор Аиша Шах (Aysha Shah) из Университета Квинсленда рассказала, как устаревают ранее применявшиеся методы (аспирация из тощей кишки, дыхательный тест) вследствие низкой специфичности, освобождая дорогу для новых, не связанных с выполнением посевов методов молекулярной диагностики, таких как определение плотности бактериальной культуры (qPCR) и определение профиля микробного сообщества с помощью секвенирования.

Профессор Питер Гибсон (Peter Gibson) из Мельбурна, описывая роль модуляции микробиоты кишечника в процессе лечения, объяснил, что может стать идеальной тактикой. В самом начале необходимо определить наличие микробного или функционального дисбиоза у человека путем анализа микробиоты кала, биопсии слизистой оболочки или функционального анализа метаболитов. Это может помочь установить наличие желаемых изменений в микробиоте кишечника, таких как изменение конкретных сообществ или общего количества микробов. Впоследствии для достижения желаемых изменений можно использовать существующие методы лечения — например, использование антибиотиков, пробиотиков, диеты или трансплантацию фекальной микробиоты.

В качестве примера докладчик рассказал о методе, который позволяет увеличивать разнообразие кишечных бактерий при использовании различных подходов к питанию. Каждый продукт питания, особенно овощи и фрукты, по-видимому, способствует росту определенного вида бактерий из-за содержащихся в них пребиотиков; увеличение разнообразия овощей и фруктов в каждом приеме пищи может стать простым методом увеличения разнообразия микробиоты в кишечнике человека.

Пробиотики способствуют относительному преобладанию конкретных бактерий при определенных условиях. Среди изученных бактерий значимыми оказались такие виды, как *Bifidobacteria*, *Faecalobacterium prausnitzii*, а также некоторые

представители рода *Lactobacillus*. С другой стороны, антибиотики, такие как рифаксимин, могут применяться для уменьшения количества ряда нежелательных бактерий, которые расщепляют сульфаты или белки и могут быть связаны с развитием заболевания.

СРК, наиболее частое заболевание ЖКТ, которое, как полагают, связано с пищей и, следовательно, может зависеть от состояния кишечной микробиоты, было предметом нескольких РКИ с использованием различных пробиотиков, таких как различные штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Saccharomyces*, и комбинированных препаратов. Несмотря на гетерогенность СРК и невысокую вероятность достижения значимой эффективности, в РКИ было продемонстрировано улучшение состояния пациентов на фоне применения ряда пробиотиков. Наиболее значимые результаты были получены при использовании штамма *Bifidobacterium infantis*, который способствовал улучшению таких симптомов, как боль, вздутие живота и удовлетворенность степенью опорожнения кишечника более чем на 20% после 4–8 недель терапии. Положительное действие было также показано при применении отдельных штаммов *B. animalis* и *L. plantarum*.

АНТИБИОТИКИ И ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ

Многие участники посетили интересный симпозиум «Антибиотики и изменение состава микробиоты», проходивший при поддержке компании Biocodex Pharma под председательством доктора Генри Коэна (Henry Cohen) (Уругвай) и доктора Кентаро Сугано (Kentaro Sugano) (Япония). Д-р К. Л. Гох (K. L. Goh) (Малайзия) описал количественные характеристики, разнообразие и роль кишечной микробиоты и отметил две сравнительные особенности: микробный геном имеет около 3 300 000 генов, а геном

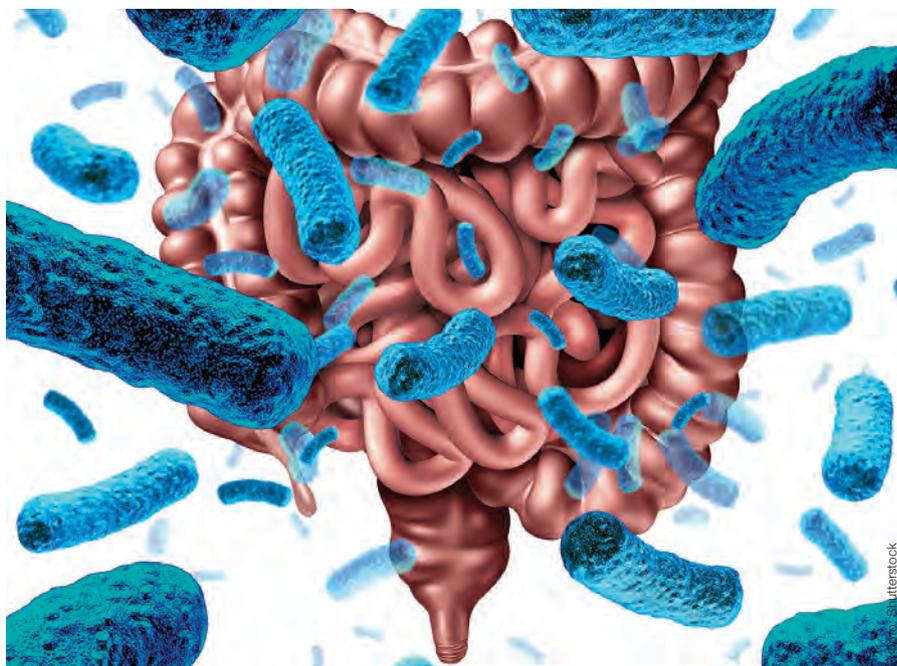
человека — 22 000, при этом межличностные различия составляют 80% у микроорганизмов и 0,01% у человеческих клеток!

Было показано, что нарушение состава этой чрезвычайно разнообразной кишечной микробиоты в результате приема антибиотиков ассоциировано с рядом патологических состояний. Помимо общеизвестной стимуляции инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, часто развивается дисбиоз, который, в свою очередь, предрасполагает к развитию синдрома «дырявого кишечника» и активации иммунной системы.

Еще одной серьезной проблемой является развитие/передача устойчивости к антибиотикам путем горизонтального переноса генов. Нарушение состава врожденной микробиоты кишечника и появление в ней «патологических» микроорганизмов может предрасполагать к развитию различных нарушений, таких как ожирение и диабет.

Saccharomyces boulardii (Sb) продолжает играть ведущую роль в лечении антибиотик-ассоциированной диареи. Обнаруженный в 1920 году французским микробиологом Анри Буларом (Henri Boulard), этот вид продолжает доказывать свою эффективность в защите кишечника от нарушений, вызванных применением антибиотиков, и восстановлении его функций.

Участники встречи APDW рассказали о значительных успехах в определении роли кишечной микробиоты в поддержании здоровья и развитии болезни у человека. В своих выступлениях международные эксперты указали, что микробиота кишечника перешла из статуса недавно обнаруженного и малозаметного явления в предмет самого тщательного изучения и терапевтического воздействия, открывающий новые возможности лечения заболеваний.





ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА

❖ РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА В РАЗВИТИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА И КАНДИДОЗА



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

Rosca AS, Castro J, Sousa LGV, et al. Gardnerella and vaginal health: the truth is out there. FEMS Microbiol Rev 2019 [Gardnerella и здоровье влагалища: истина где-то рядом]

Микробиота влагалища включает пять основных разновидностей микроорганизмов (микробных сообществ). Четыре из них представлены лактобактериями (*Lactobacillus* sp.). Врожденная вагинальная иммунная система, эпителиальные клетки, toll-подобные рецепторы и природные антимикробные пептиды являются компонентами защиты организма от различных возбудителей.

Род *Lactobacillus* играет главную роль в реализации защитных механизмов влагалища, вырабатывая молочную кислоту и бактериоцины, а также предотвращая адгезию патогенных бактерий. Бактериальный вагиноз (БВ) характеризуется избыточным ростом патогенных микроорганизмов и развитием полимикробной биопленки, которая плотно прилегает к эпителию влагалища. *Gardnerella* spp. — основной вид, представленный в данной биопленке, который отличается наибольшей вирулентностью. Для лечения БВ используют метронидазол, клиндамицин или тинидазол. Многие изоляты, содержащие *Gardnerella* spp., и другие возбудители устойчивы к действию метронидазола. Адьовантная терапия пробиотиками на основе лактобактерий



(*Lactobacillus*) способствует улучшению эффективности метронидазола. Исследования, направленные на изучение полимикробных взаимодействий между вагинальными патогенами, могут привести к созданию экологически обоснованных методов лечения.

Tortelli BA, Lewis WG, Allsworth JE, et al. Associations between the vaginal microbiome and Candida colonization in women of reproductive age. Am J Obstet Gynecol 2019 [Связь между вагинальным микробиомом и колонизацией грибами рода Candida у женщин репродуктивного возраста]

Candida albicans (CA) обнаруживается в составе вагинального микробиома у примерно 30% женщин. Колонизация грибами рода CA была выявлена у 42 (16%) из 255 небеременных женщин репродуктивного возраста. Были установлены самые распространенные вагинальные микробиомы: с преимущественным содержанием *Lactobacillus crispatus* (20%), с преимущественным содержанием *L. iners* (39%), а также смешанного характера (38%). CA чаще обнаруживается у женщин негроидной расы и с высоким уровнем *L.iners* по сравнению со здоровыми белыми женщинами и женщинами с преобладанием *L. crispatus*. В условиях *in vitro*, *L. crispatus* продуцирует больше лактата и ингибирует pH-зависимый рост CA.

Основным результатом стало то, что виды *Lactobacillus* по-разному взаимодействуют с CA, а *L. crispatus* может предотвратить колонизацию бактерий более эффективно, чем *L. iners*, вследствие более высокого уровня продукции лактата.

МИКРОБИОТА КОЖИ

❖ КАКОВА ЕЕ РОЛЬ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ И АКНЕ?

Fyhrqvist N, Muihead G, Prat-Nielsen S, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun* 10 2019 [Взаимодействие микроорганизма и организма-хозяина при atopическом дерматите и псориазе]

Авторы сравнили микробиоту при atopическом дерматите (АД) и псориазе (ПСО) с микробиотой здоровых добровольцев. Авторы выявили 26 и 24 микроорганизма, свойственных для АД и ПСО соответственно. Наиболее значимыми таксонами для АД были представители рода *Staphylococcus*, а для ПСО — *Corynebacterium simulans*, *Neisseriaceae* g. spp., *C. kroppenstedtii*, *Lactobacillus* spp. и *L. iners*. АД характеризуется преобладанием *S. aureus*. При ПСО может быть задействовано большое количество различных бактерий, таких как *Corynebacterium*. Уменьшение количества *Lactobacillus* характерно для обоих заболеваний. При АД часто отмечается утрата облигатно анаэробных бактерий с уменьшением выработки молочной кислоты и КЦЖК, что приводит к повышению pH кожи. Взаимодействие между микроорганизмом и организмом хозяина играет важную роль как в поддержании гомеостаза кожи, так и в патогенезе заболеваний.



фото: Shutterstock

Claudel JP, Affret N, Leccia MT, et al. *Staphylococcus epidermidis*: a potential new player in the physiopathology of acne? *Dermatology* 2019 [Staphylococcus epidermidis: новый игрок в патогенезе акне?]

Чтобы различить комменсальные и оппортунистические бактерии, необходимо понимать связь между микробиотой кожи и самой кожей. В период полового созревания чрезмерная колонизация пилосебационных (фолликуло-сальных) единиц *Cutibacterium acnes* (CUA) может приводить к развитию акне.

Некоторые штаммы *S. epidermidis* модулируют врожденные иммунные реакции хозяина, а некоторые изоляты обладают антимикробной активностью в отношении CUA. И наоборот, некоторые штаммы CUA обладают антимикробной активностью в отношении *S. epidermidis*, который также может контролировать CUA посредством образования янтарной кислоты. Применение местных антибиотиков может привести к развитию устойчивых к антибиотикам штаммов CUA и *S. epidermidis*. Устранение только CUA может привести к пролиферации *S. aureus* и *S. epidermidis* и увеличению риска инфекций.

Лактобациллы (*Lactobacillus*) могут быть эффективны при акне и других воспалительных заболеваниях кожи. По мнению авторов, регулярное пероральное или местное поддержание микробиоты кожи может быть способом лечения акне.

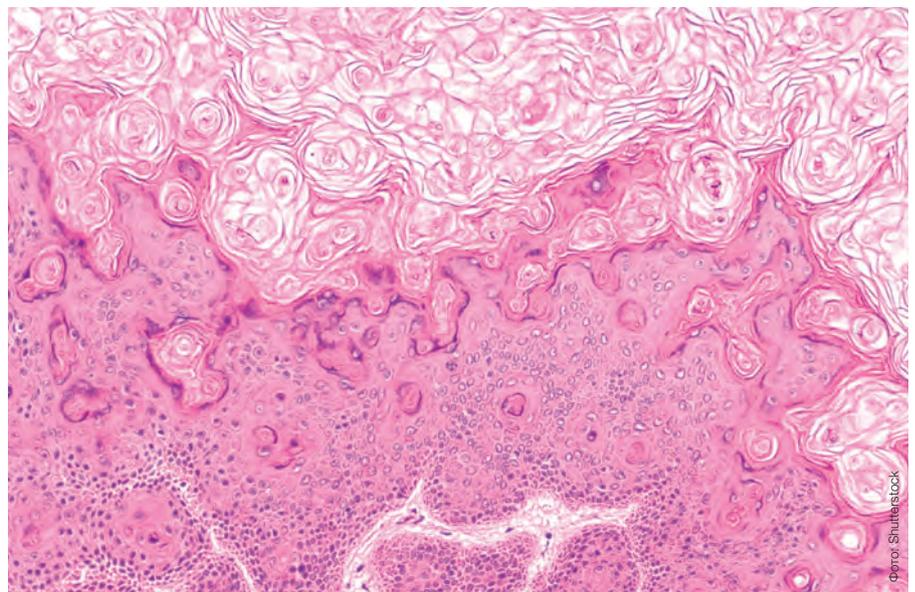


фото: Shutterstock

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

❖ ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ НАРУШЕНИЯХ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ



Liu Y, Wang Y, Ni Y, et al. Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention. *Cell Metabolism* 2019 [Способность кишечного микробиома к ферментации определяет эффективность физической активности как способа профилактики сахарного диабета]

Влияние физической нагрузки на кишечную микробиоту изучали у мужчин с предиабетом. Реакция на физическую нагрузку характеризовалась снижением уровня инсулина натощак и снижением инсулинорезистентности (НОМА-IR), тогда как в случае отсутствия такой реакции соответствующие показатели оставались неизменными или даже ухудшались. Физическая нагрузка приводила к преобладанию представителей родов Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria. Изменение состава микробиома кишечника коррелировало с уменьшением НОМА-IR. Синтез ДНК, метаболизм аминокислот (АК), синтез КЦЖК усиливались у тех, кто отвечал на действие физической нагрузки. В случае отсутствия такого ответа наблюдалось переключение с ферментации АК на продукцию кишечных газов и вредных соединений, что способствовало усилению инсулинорезистентности. Увеличение содержания КЦЖК в сыворотке крови, уменьшение содержания АК

с разветвленной цепью и ароматических АК были обнаружены только при наличии ответа. КЦЖК играют благоприятную роль в обмене энергии и глюкозы, в то время как увеличение количества АК с разветвленной цепью коррелирует с поддержанием инсулинорезистентности.

В заключение следует отметить, что при наличии ответа на физическую нагрузку микробиом кишечника начинал активно продуцировать КЦЖК при одновременном усилении расщепления АК с разветвленной цепью, в то время как в отсутствие подобной реакции отмечалось образование метаболически вредных соединений.

Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature* 2019 [Таргетное применение бактериофага уменьшает симптомы алкогольной болезни печени]

У пациентов с алкогольным гепатитом отмечается повышенный уровень *Enterococcus faecalis* (EF) в кале, при этом EF выявляется у 80% пациентов с данной патологией. Безмикробным мышам, находящимся на этанольной диете, вводили цитолитин-положительную (CL+) фекальную микробиоту с EF, полученную от пациентов с алкогольным гепатитом. У этих мышей, развивалось более тяжелое этанол-ассоциированное поражение печени. Мышам, получавшим этанольную диету, и у которых отмечался повышенный рост кишечных энтерококков, давали бактериофаги, лизирующие CL + EF. У них поражение печени было выражено в меньшей степени. Таким образом, терапия бактериофагами может замедлить прогрессирование алкогольной болезни печени, вызванной CL + EF, а также улучшает прогноз при тяжелом алкогольном гепатите.



НОВОСТИ

КОНКУРС НАУЧНЫХ ПРОЕКТОВ

ФОНД МИКРОБИОТЫ БИОКОДЕКС

Напомним, Фонд микробиоты Биокодекс, основанный в 2017 г., поддерживает и продвигает исследовательские проекты по изучению микробиоты на **национальном** и **международном** уровне.

В период 2017–2019 гг.:

- **22** кандидата из **12** стран получили **национальные** гранты на общую сумму около **465 000** евро.
- **3** кандидата получили **международные** гранты на общую сумму **600 000** евро.

Международные гранты 2019 г. на тему «Кишечная микробиота и метаболизм лекарственных препаратов»: география заявок



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

СПЕЦИАЛИСТЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СЕТИ

ИНСТИТУТ МИКРОБИОТЫ БИОКОДЕКС

Институт микробиоты Биокодекс является первой международной научной платформой, предлагающей экспертную информацию по микробиоте человека как для специалистов в области здравоохранения, так и для широкой общественности.

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

Краткие факты

- Сайт доступен на **6 языках** (в 2019 г. добавлено 2 новых)
- **Более 500 000 посетителей в 2019 г.** (x7,4 по сравнению с 2018 г.)
- **9** информационных бюллетеней
- **10** тематических выпусков
- **15** видео
- Более **300** актуальных тем (10 новых статей в месяц)

Редакторы

Д-р Максим Прост (Maxime Prost)
Директор по медицинским вопросам,
Франция

Камилла Обри (Camille Aubry), Ph.D.
Международный менеджер по медицинским
вопросам

Редакционная коллегия

**Перрин Угон (Perrine Hugon), PharmD,
Ph.D.**
Менеджер по научным связям

Анна Перетт-Фикайя (Anne Perette-Ficaja)
Главный редактор
Институт микробиоты Биокодек

Обзорная статья

**Проф. Франсиско Гуарнер (Francisco
Guarner)**

Отдел исследований пищеварительной
системы,
Университетская клиника Валь д'Эброн,
Барселона,
Испания.

Раздел «Взрослые»

Проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)
Департамент гастроэнтерологии
и диетологии
Больница Сент-Антуан (Saint-Antoine
Hospital),
Париж, Франция

Раздел «Дети»

Проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)
Департамент гастроэнтерологии
и диетологии

Детская больница
Тулуза, Франция

Обзор конгресса

Д-р Поль Карденас (Paul Cardenas)
Институт микробиологии,
Universidad San Francisco de Quito, Эквадор

**Проф. Гурдас Чоудхури (Gourdas
Choudhuri)**

Госпиталь Хортис, Хариана, Индия

Обзор литературы

**Проф. Маркку Вутилайнен (Markku
Voutilainen)**

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

Подготовлено

Издатель:

John Libbey Eurotext
Рю Бертале, 30А, Аркёй, Франция (Bât A / 30 rue
Berthollet,
94110 Arcueil, France)
www.jle.com



Графический дизайн:

Agence Wellcom

Печать:

Scriptoria-crea

Иллюстрации:

Обложка:
Faecalibacterium prausnitzii,
Science Photo Library / Alamy

BIOCODEX
Microbiota Institute