

# MICROBIOTA

17

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ «БИОКОДЕКС» | ДЕКАБРЬ 2022 г.



# СОДЕРЖАНИЕ

4

## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

МИКРОБНАЯ КОЛОНИЗАЦИЯ КАК ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ФАКТОР СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ В ПЕРВЫЕ 1000 ДНЕЙ ЖИЗНИ

8

## КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ

- РАЗДЕЛ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ВЗРОСЛЫМ
- РАЗДЕЛ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ДЕТЬЯМ

12

## ВНИМАНИЕ НА

ОСЬ КИШЕЧНИК – ГОЛОВНОЙ МОЗГ

14

## ОБЗОР КОНГРЕССА

ОСНОВНЫЕ НОВОСТИ UEGW

16

## ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ

18

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

ВЛИЯНИЕ БЕЗАЛКОГОЛЬНОГО И ТРАДИЦИОННОГО ПИВА НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА

19

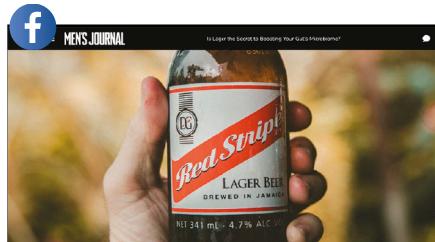
## НОВОСТИ

- ФОНД ПО ИЗУЧЕНИЮ МИКРОБИОТЫ «БИОКОДЕКС»
- ИНСТИТУТ МИКРОБИОТЫ «БИОКОДЕКС»

Этот и предыдущие выпуски можно найти здесь:



## ЧТО НОВОГО В СОЦСЕТЯХ?



### ВЛИЯНИЕ ПИВА НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА

Ученые обнаружили, что пиво увеличивает разнообразие микробиоты кишечника. Стоит ли рекомендовать своим пациентам выпивать по бокалу каждый день?

Проф. Шнабль (Schnabl) ответит на этот вопрос на стр. 18.



### КАМПАНИЯ WAAW 2022

В ноябре Институт микробиоты «Биокодекс» принял активное участие во Всемирной неделе осведомленности о противомикробных препаратах, поделившись эксклюзивной информацией о влиянии противомикробных препаратов на микробиоту кишечника.

3,7 тысяча лайков



### ТАМПОНЫ, КУННИЛИНГУС, ДЕПИЛЯЦИЯ... Есть ли рекомендации по уходу за микробиотой влагалища?

France Inter (Французское радио)  
1 тысяча лайков

# РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ



Д-р Максим Прост  
(Maxime Prost), MD

Директор по медицинским вопросам во  
Франции



Марион Леноар  
(Marion Lenoir), PhD

Менеджер по международным медицинским  
вопросам

“УЧЕНЫЕ ИЗУЧАЮТ  
ВЛИЯНИЕ ПЕРВЫХ 1000  
ДНЕЙ ЖИЗНИ РЕБЕНКА.  
ЭТО УЯЗВИМЫЙ ПЕРИОД,  
НО И ВРЕМЯ БОЛЬШИХ  
ВОЗМОЖНОСТЕЙ.”

У

важаемые читатели!

Мы только начинаем понимать, как взаимодействуют иммунитет и микробиота. Все больше внимания ученые уделяют событиям, происходящим в первые два года жизни человека. Постепенно мы открываем тайны первых 1000 дней жизни (период от зачатия до 2 лет), которые имеют решающее значение для правильного роста и развития ребенка — это уязвимый период, но и время больших возможностей.

Именно в этом возрасте начинается микробная колонизация, создается динамическая перекрестная связь между микробиотой кишечника (триллионы микроорганизмов) и развивающимся организмом.

В этом выпуске профессор Арриета обобщает результаты изучения ранних этапов созревания микробиома, влияющих на здоровье, причины и следствия изменений микробиома, а также стратегии лечения дисбиоза.

Состав микробиоты кишечника и созревание иммунной системы новорожденного в течение первых 1000 дней жизни определяют множество факторов. Один из них — материнское молоко. В разделе «Дети» профессор Мас комментирует статью из журнала *Cell Host Microbe*, посвященную изучению влияния обогатителей на основе человеческого молока на развивающуюся микробиоту желудочно-кишечного тракта младенцев с очень низкой массой тела при рождении.

Активно изучается ось кишечник — головной мозг. В разделе «Взрослые» профессор Сокол комментирует статью из журнала *Science Translational Medicine*, где речь идет о влиянии микробиоты кишечника на течение хронических болевых расстройств, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), а профессор Мазмаян — статью из журнала *Science*, в которой рассматривается связь аппетита с осью «кишечник — головной мозг».

В завершение выпуска в разделе «Мнение экспертов» профессор Шнабль рассказывает, как безалкогольное и алкогольное пиво увеличивает разнообразие микробиоты кишечника, положительно влияя на здоровье. Означает ли это, что он будет рекомендовать своим пациентам выпивать полбокала пива каждый день? Об этом вы узнаете в текущем выпуске.

Приятного чтения!



## МИКРОБИОТА И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Monster Cast

3,6 тысяч лайков и 62,1 тысячи просмотров



Dr. Thair Kassam  
@thairkassam

La microbiota intestinal es muy importante para la depresión y ansiedad, hay que comer yogourt, frutas, legumbres, semillas, frutos secos, para ayudar a la microbiota, tratar de no tomar alcohol, café o antibióticos, hacer mucho ejercicio y dormir bien, investiguen. Un abrazo.

Traducir el Tweet

12:55 PM · 16 nov. 2022 · Twitter for Android



## АКНЕ И МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

Д-р Марк Хайман (Mark Hyman)

5,4 тысяч лайков



Фото: Shutterstock.

## ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

# МИКРОБНАЯ КОЛОНИЗАЦИЯ КАК ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ФАКТОР СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ В ПЕРВЫЕ 1000 ДНЕЙ ЖИЗНИ



Проф. Мари-Клэр Арриета  
(Marie-Claire Arrieta)

Кафедры физиологии, фармакологии и педиатрии, медицинский факультет Камминга, университет Калгари, исследовательский инновационный центр здравоохранения, Калгари, Альберта, Канада

Эпидемиологические и механистические исследования за последние 20 лет продемонстрировали влияние характеристик микробиома в раннем периоде жизни на патогенез ряда неинфекционных заболеваний. Это триллионы микроорганизмов, обитающих в основном в кишечнике, которые вовлечены в постоянный «диалог» с клетками нашего тела. Именно благодаря этой связи микробные метаболиты и структуры на ранних этапах жизни способствуют программированию иммунных, неврологических, метаболических и эндокринных механизмов, обуславливающих правильное развитие. Связь сохраняется в течение всей жизни, но существует особый период в раннем развитии, известный как «окно возможностей», в течение которого взаимное общение между микробами и организмом способствует формированию стабильного или нарушенного гомеостаза. Именно этот период, длиющийся около 1000 дней и включающий время роста плода и первые два года жизни человека, привлекает все больше внимания ученых.

## СОСТАВ И ФУНКЦИИ МИКРОБИОМА В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ЖИЗНИ

Кишечный микробиом человека начинает развиваться с момента рождения. Вначале это очень простая экосистема, которая через 2-3 года приобретает видовое разнообразие (вставка 1). Этот процесс происходит в несколько этапов, подчиняясь общим закономерностям, с некоторыми популяционными вариациями (рисунок 1). Первые виды, начинающие колонизацию, в основном происходят из родовых путей и фекалий или кожи матери, в зависимости от того, рождается ли ребенок естественным вагинальным путем или с помощью кесарева сечения. В первом случае доминируют *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Sneathia*, у рожденных же с помощью кесарева сечения первые колонизаторы — это *Staphylococcus*, *Propionibacterium* и *Corynebacterium*. В организме младенцев на грудном вскармливании содержится больше *Bifidobacterium*

sp. и *Lactobacillus* sp., а у получающих смесь — *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae* и *Clostridiaceae*. По мере введения твердой пищи микробиом кишечника становится все более разнообразным, в нем начинают доминировать *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, что сохраняется и во взрослом возрасте (рисунок 1) [1].

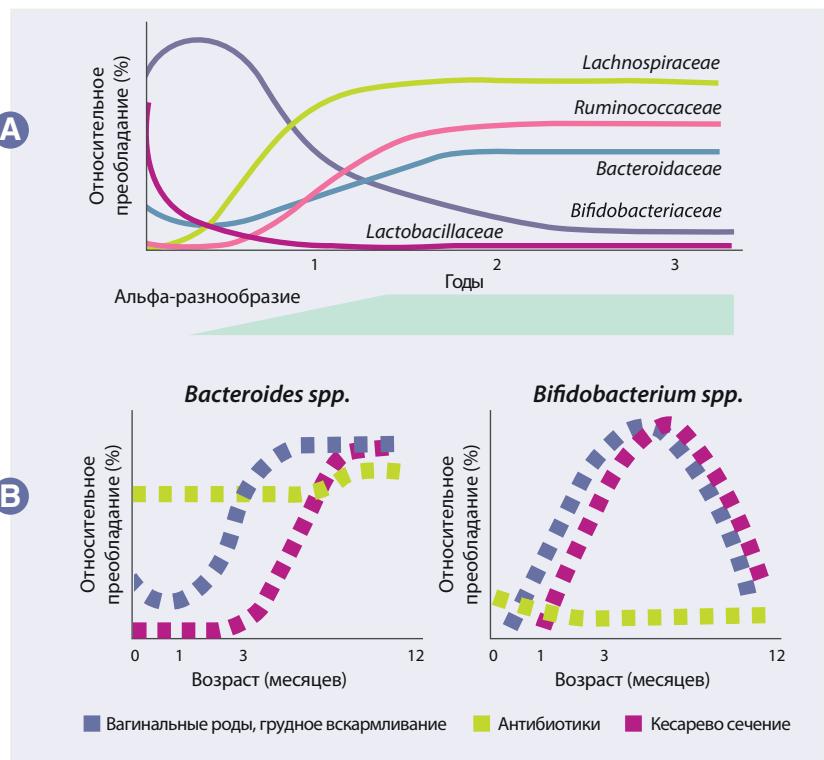
В кишечнике младенца происходят важные метаболические процессы, связанные с пищеварением, энергетическим обменом и формированием иммунитета. Перерабатывая компоненты грудного молока, виды *Bifidobacterium* снижают pH в кишечнике за счет производства молочного (лактат) и уксусной (ацетат) кислот, значительно облегчая всасывание питательных веществ в кишечнике. Ацетат необходим для образования большинства короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кишечнике ребенка и защиты от энтеропатогенных микроорганизмов [2]. Бифидобактерии также участвуют в процессе перекрестного кормления,

в котором производимые ацетат и лактат служат субстратами для роста других видов, таких как *Roseburia*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* и *Anaeroestipes*, способствуя поддержанию разнообразия микробиома. Виды *Bacteroides* могут ферментировать грудное молоко, это важные продуценты КЦЖК пропионата. Они обладают уникальной способностью метаболизировать олигосахариды, полученные из муцина [3]. Метаболическая пластичность улучшает способность переносить изменения кишечной среды между приемами пищи, а также после прекращения грудного вскармливания и введение в рацион твердой пищи. Виды *Bacteroides* необходимы для созревания иммунной системы, являясь важным источником микробного липополисахарида, они стимулируют процессы развития иммунной толерантности в кишечнике [4]. Учитывая их особую приспособляемость к среде кишечника младенца, передачу от матери к ребенку, доминирование в кишечнике младенца, важность для других компонентов микробной экосистемы

## ▼ РИСУНОК 1

Изменения состава микробиома кишечника в раннем возрасте.

- А. Траектории наиболее распространенных таксонов в течение первого года жизни.
- Б. Отклонения от нормальных траекторий двух ключевых таксонов микробиома кишечника (*Bacteroides* spp. и *Bifidobacterium* spp.) при кесаревом сечении и применении антибиотиков.



Помимо способа рождения, характеристики микробиома в раннем возрасте определяют доступность и обилие питательных субстратов. Грудное молоко содержит более 10 г/л олигосахаридов человеческого молока (ОЧМ), из которых наиболее представлены 2'фукозиллактоза (2'FL) и трифукозиллактоза (TF-LNH) [6]. Большинство ОЧМ превращаются в КЦЖК благодаря бифидобактериям и *Bacteroides* spp. Бифидобактерии содержат большой набор генов для переваривания ОЧМ. В кишечнике младенца содержится несколько подвидов *B. longum*, из которых *B. longum* subsp. *infantis* (*B. infantis*), *B. longum* subsp. *longum* (*B. longum*) и *B. longum* subsp. *breve* (*B. breve*) обычно выделяют у здоровых детей на грудном вскармливании, а *B. adolescentis* — у получающих молочную смесь. Из этих подвидов *B. infantis* имеет самый большой набор генов для переваривания всех структур ОЧМ в грудном молоке. Грудное молоко также влияет на состав детского микробиома через иммунные факторы, такие как антимикробные соединения (лактоферрин и лизоцим), иммунные эффекторы (sIgA, иммунные клетки и цитокины), которые имеют решающее значение для подавления роста патогенных микробов [1]. Примечательно, что уменьшение содержания *Bifidobacterium* у детей, вскармливаемых смесью, ассоциируется с более низкой концентрацией лактата, sIgA и более высоким pH в кишечнике по сравнению с детьми, получающими грудное молоко.

и пользу для организма, представители *Bacteroides* spp. и *Bifidobacterium* spp. представляют собой ключевые составляющие детского микробиома (рисунок 2).

## ФАКТОРЫ, ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ МИКРОБИОМ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ЖИЗНИ

Первые виды-колонизаторы могут влиять в долгосрочной перспективе на траектории развития микробиома кишечника у детей. Этот экологический процесс определяет фундаментальную роль в формировании сообщества раннего контакта с новой экосистемой. Он объясняет влияние способа рождения на исходный состав микробиома ребенка. Большие когортные исследования выявили различия в микробиоме, связанные с кесаревым сечением, которые сохранялись в течение нескольких месяцев после рождения, вероятно, влияя на этот критический период развития организма [5]. К ним относятся меньшее содержание *Bacteroides* и *Bifidobacterium* spp., а также большее количество условно-патогенных видов.

## ▼ РИСУНОК 2

Функциональный профиль *Bacteroides* spp. и *Bifidobacterium* spp. в микробиоме младенца.

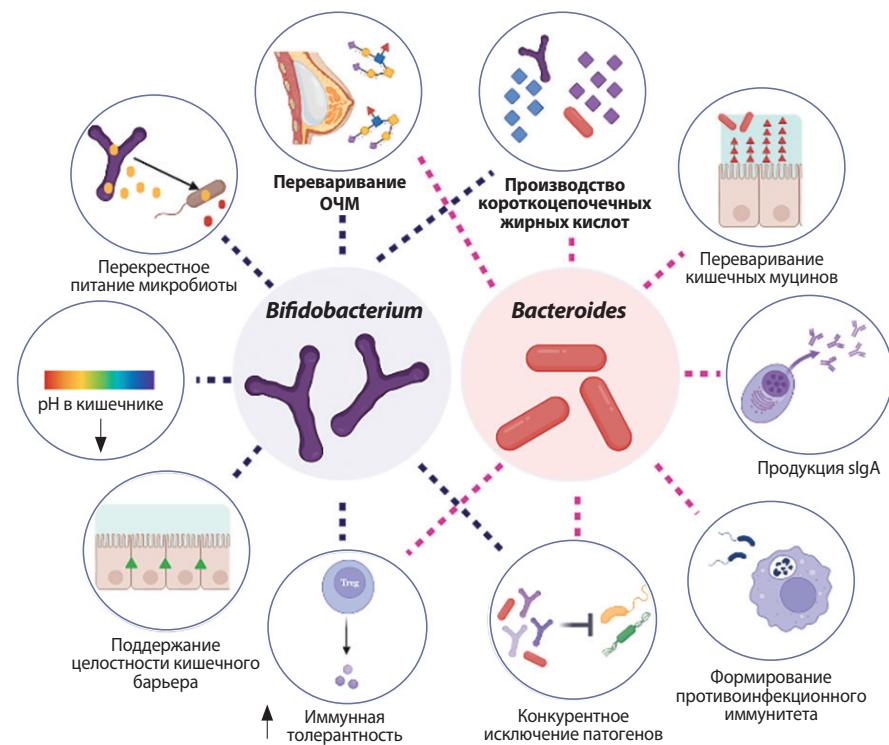




Фото: Shutterstock.



## Возможна ли внутриутробная колонизация?

- Микробная ДНК была обнаружена в плаценте, амниотической жидкости и меконии, что вызвало предположение о возможности внутриутробной колонизации.
- Неспособность выделить культуру микроорганизмов из этих структур, последовательное влияние способа рождения на микробиом и возможность производства микробиологических стерильных животных из эмбрионов привели к пониманию того, что в норме микробная колонизация начинается при рождении [15].

Помимо способа рождения и питания, на микробиом в раннем возрасте могут влиять курение матери, индекс массы тела матери, гестационный сахарный диабет, семейная бронхиальная астма и стресс [8]. Механизмы, связывающие эти факторы и микробиом ребенка, остаются неясными, но, вероятно, включают изменения материнского микробиома и их вертикальную передачу новорожденному, а также повышенный риск кесарева сечения и меньшую вероятность успешного грудного вскармливания. В целом, влияние отдельных факторов, таких как способ рождения, применение антибиотиков и грудное вскармливание, изучено относительно хорошо. Тем не менее, о сочетанном влиянии этих факторов известно мало.

## ДИСБАКТЕРИОЗ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ – ПРИЧИНА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Как молодая экосистема, микробиом в раннем периоде жизни менее устойчив. Экологическая устойчивость означает способность экосистемы возвращаться к своему первоначальному состоянию после вынужденного изменения. Это повышает риск того, что микробиом младенца будет постоянно менять свою траекторию во время критических стадий развития. Пери- и постнатальное применение антибиотиков вызывает резкие изменения состава и разнообразия микробиома у младенцев, известные как дисбиоз, уменьшая преобладание бифидобактерий и общее разнообразие микробиома, а также увеличивая количество патогенных видов. Этот эффект наблюдается даже тогда, когда антибиотики получает только мать

во время вагинальных родов (с целью профилактики инфекций, вызванных стрептококком группы B), и усиливается дозозависимым образом, если ребенок получает антибиотики в течение первого года жизни [9]. Примечательно, что даже один курс амоксициллина, полученный ребенком, уменьшал количество бифидобактерий в течение нескольких месяцев, подчеркивая восприимчивость важной группы бактерий к широко используемому препаратуре [10].

Введение антибиотиков во время беременности или до отъема у грызунов может усугубить аллергические иммунные реакции (связанных с IgE, лимфоцитами Th2 и Th17), ожирение, аутоиммунные реакции и хронический колит [1]. Эти системные ответы на дисбиоз в раннем возрасте согласуются с эпидемиологическими данными, связывающими применение антибиотиков в раннем возрасте с рядом неинфекционных заболеваний. Например, систематический обзор и метаанализ 13 исследований показал связь «доза-ответ» между применением антибиотиков и ожирением, когда вероятность развития заболевания варьировалась от 11% для младенцев, получивших только одну дозу, до 24% при получении более одной дозы [9]. Совсем недавно систематический обзор и метаанализ 160 исследований, охватывающих более 22 миллионов детей, выявил связь между применением антибиотиков у детей и атопическим дерматитом, пищевой аллергией, аллергическим риноконъюнктивитом, бронхиальной астмой, ювенильным артритом, псориазом и расстройствами аутистического спектра [11].

Установить направленность и причинно-следственную связь из эпидемиологических исследований очень сложно. Тем не менее, результаты доклинических исследований и данные о дозозависимой связи между применением антибиотиков и возникновением бронхиальной астмы и ожирения показывают необходимость более строгого контроля использования антибиотиков. В недавнем исследовании с участием детей из Канады отмечено параллельное снижение заболеваемости бронхиальной астмой после уменьшения назначений антибиотиков в общей популяции между 2000 и 2014 гг. Важно отметить, что состав микробиома в возрасте 1 года влиял на связь между применением антибиотиков и выявлением бронхиальной астмы в возрасте 5 лет [12]. Результаты исследования убедительно доказывают существование причинно-следственной связи между применением антибиотиков и развитием бронхиальной астмы у людей, подчеркивая необходимость разумного

использования антибиотиков в качестве стратегии снижения заболеваемости бронхиальной астмой.

## МОЖНО ЛИ ВЫЛЕЧИТЬ ДИСБИОЗ?

Вредные последствия дисбиоза в раннем возрасте требуют не только дальнейшего изучения, но и практических действий. Такие меры, как уменьшение частоты кесарева сечения, использования смесей для кормления и назначения антибиотиков, хотя и являются достойной целью, имеют ограниченный потенциал в качестве успешных стратегий соответствия социальным потребностям. Было предложено несколько методов восстановления микробиома, показавших неоднозначные результаты. Два из них — вагинальный посев и трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — изучали в условиях планового кесарева сечения. Вагинальный посев подразумевает нанесение на кожу и/или введение в полость рта новорожденного вагинального секрета матери. Результаты трех исследований этого метода показали, что он не восстанавливает микробиоту детей, родившихся путем кесарева сечения, до состояния, как после вагинальных родов [8]. Напротив, ТФМ от матери к ребенку (однократная процедура во время первого кормления) было достаточно для коррекции микробиома после кесарева сечения [13]. Хотя авторы проводили скрининг образцов для ТФМ на патогены, эта спорная практика содержит риск инфицирования для здорового новорожденного, поэтому вероятно не найдет широкое распространение.

Использование пре- и пробиотиков может обеспечить более практичный и осуществимый подход к восстановлению микробиома, особенно при поддержке информации из исследований, обобщенных выше. Недавнее исследование показало, что восстановления популяции бифидобактерий и генов метаболизма ОЧМ можно добиться,

комбинируя введение штамма *B. infantis* и грудное вскармливание [14]. Эта стратегия позволяла ослабить провоспалительные реакции, способствующие развитию аллергии в течение 1 года жизни, показав долгосрочные полезные эффекты в отношении иммунной системы. Тем не менее, нет убедительных доказательств того, что нынешние стратегии восстановления микробиома помогут изменить тревожную ситуацию с заболеваемостью неинфекционными болезнями у детей.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом в раннем возрасте — важнейшая составная часть здоровья ребенка. Наши знания о составе и функциях раннего микробиома, а также о факторах, поддерживающих или нарушающих микробиом, значительно расширились. Однако механизмы, объясняющие, как дисбактериоз способствует развитию заболеваний, изучены мало. Эффективными могут оказаться экологически обоснованные меры по восполнению ключевых видов младенческого микробиома, утраченных в результате применения антибиотиков, кесарева сечения и кормления смесью, а также использование питательных субстратов. Но нынешние стратегии восстановления микробиома все еще недостаточно эффективны, в том числе с точки зрения профилактики неинфекционных заболеваний. Все это показывает необходимость ускорить изменения в медицинской политике и практике.

### Источники

- 1. Laforest-Lapointe I, Arrieta MC. Patterns of Early-Life Gut Microbial Colonization during Human Immune Development: An Ecological Perspective. *Front Immunol* 2017; 8: 788. • 2. Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-7. • 3. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, et al. Glycan foraging *in vivo* by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307: 1955-9. • 4. Telesh KM, Yan W, Ochoa-Reparaz J, et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39(+)Foxp3(+) T cells and Treg function. *Gut Microbes* 2015; 6: 234-42. • 5. Penders J, Thijss C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-21. • 6. Thuri S, Munzert M, Boehm G, et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev* 2017; 75: 920-33. • 7. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, et al. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res* 2015; 77: 229-35. • 8. Korpeala K, de Vos WM. Infant gut microbiota restoration: state of the art. *Gut Microbes* 2022; 14: 2118811. • 9. Mc-Donnell L, Gilkes A, Ashworth M, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-18. • 10. Korpeala K, Salonen A, Saxon H, et al. Antibiotics in early life associate with specific gut microbiota signatures in a prospective longitudinal infant cohort. *Pediatr Res* 2020; 88: 438-43. • 11. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, et al. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2022; 85: 213-300. • 12. Patrick DM, Sbihi H, Dai DLY, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1094-105. • 13. Korpeala K, Helve O, Kolho KL, 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.e5. • 14. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshminarayanan T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell* 2021; 184: 3884-98.e11. • 15. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, et al. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 2017; 5: 48.



## КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ

РАЗДЕЛ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ВЗРОСЛЫМ



Проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)

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

# ПРОИЗВОДСИВО ГИСТАМИНА МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА ВЫЗЫВАЕТ ВИСЦЕРАЛЬНУЮ ГИПЕРАЛГЕЗИЮ ПОСРЕДСТВОМ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ РЕЦЕПТОРА ГИСТАМИНА 4 У МЫШЕЙ

Комментарии к статье *De Palma и соавт. в Science Translational Medicine 2022* [1]

Кишечная микробиота связана с хроническими болевыми расстройствами, такими как синдром раздраженного кишечника (СРК), однако конкретные патофизиологические механизмы такой связи остаются неясными. Авторы статьи сообщают, что снижение потребления ферментируемых углеводов уменьшало боль в животе у пациентов с СРК, что сопровождалось изменениями микробиоты кишечника и снижением концентрации гистамина в моче. Для изучения роли кишечных бактерий и нейроактивного медиатора гистамина в висцеральной гиперчувствительности использовали микробиологически стерильных мышей, которых колонизировали фекальной микробиотой от пациентов с СРК. У микробиологически стерильных мышей, колонизированных фекальной микробиотой пациентов с СРК, у которых был высокий уровень гистамина в моче, развилась висцеральная гипералгезия наряду с активацией тучных клеток. Когда эти мыши получали рацион с уменьшенным содержанием ферментируемых углеводов, у них отмечалось снижение висцеральной гиперчувствительности и накопления тучных клеток в толстой кишке. Авторы установили, что фекальная микробиота от пациентов с СРК с высоким содержанием гистамина в моче продуцировала большое количество гистамина *in vitro*. Был идентифицирован штамм *Klebsiella aerogenes*, несущий вариант гена гистидиндекарбоксилазы, основного производителя этого гистамина. Этот бактериальный штамм был очень распространен в фекальной микробиоте трех независимых когорт пациентов с СРК по сравнению со здоровыми добровольцами. Фармакологическая блокада рецептора гистамина H4 *in vivo* ингибировала висцеральную гиперчувствительность и уменьшала накопление тучных клеток в толстой кишке микробиологически стерильных мышей, колонизированных фекальной микробиотой пациентов с СРК с высоким уровнем гистамина. Эти результаты предполагают, что терапевтические стратегии, направленные против бактериального гистамина, могут помочь в лечении висцеральной гипералгезии у части пациентов с СРК с хронической болью в животе.

## ЧТО МЫ УЖЕ ЗНАЕМ?

Микробиота кишечника участвует в патофизиологии некоторых хронических болевых расстройств, включая боль при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и фибромиалгии [2]. В основу этого предположения легли результаты исследований, сообщающие о связи между выраженностю боли и изменениями в составе микробиоты кишечника, различиями болевых порогов у обычных мышей и мышей, организм которых не содержит микроорганизмов, подвергнутых бактериальной колонизации, и способности бактерий продуцировать нейроактивные метаболиты *in vitro* [3]. Еще не удалось получить данные, убедительно доказывающие существование причинно-следственной связи, установить механизмы висцеральной боли, обусловленной микробиотой кишечника, или выявить конкретные связанные с этим виды бактерий. Авторы ранее сообщали об уменьшении боли в животе у пациентов с СРК после ограничения потребления ферментируемых углеводов. Это улучшение ассоциировалось с изменениями профилей микробиоты кишечника и более низким содержанием в моче гистамина [2], известного медиатора, связанного с висцеральной гиперчувствительностью



## КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Микробиота кишечника вовлечена в патофизиологию хронической боли у пациентов с СРК
- На фоне диеты, богатой ферментируемыми углеводами, некоторые бактерии в микробиоте, включая *Klebsiella aerogenes*, способствуют выработке гистамина
- Гистамин, продуцируемый микробиотой, играет роль в развитии висцеральной гиперчувствительности, стимулируя рекрутинг тучных клеток путем активации рецептора H4.
- Фармакологическая блокада рецептора гистамина H4 *in vivo* ингибитирует висцеральную гиперчувствительность и уменьшает накопление тучных клеток в толстой кишке микробиологически стерильных мышей, колонизированных фекальной микробиотой пациентов с СРК с высоким уровнем гистамина. Эти результаты предполагают, что терапевтические стратегии, направленные против бактериального гистамина, могут помочь в лечении висцеральной гипералгезии у части пациентов с СРК с хронической болью в животе.

[4]. В этой статье авторы исследовали функции микробиоты кишечника, вызывающие выработку гистамина и висцеральную гиперчувствительность, на микробиологически стерильных мышах, которых колонизировали фекальной микробиотой пациентов с СРК или здоровых людей.

## ЧТО ГЛАВНОЕ В ЭТОМ ИССЛЕДОВАНИИ?

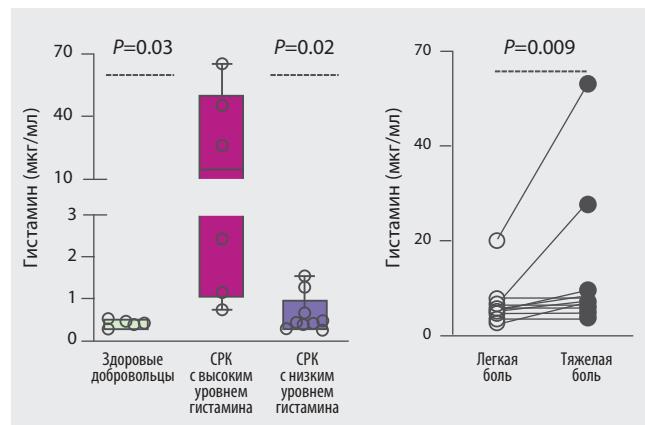
Впервые была отмечена положительная корреляция между выраженностю висцеральной боли и концентрацией гистамина в моче в когорте пациентов с СРК.

Висцеральная гиперчувствительность и механическая чувствительность кишечника, оцениваемые по изменению потенциала действия в афферентных нервах толстой кишки, были выше у микробиологически стерильных мышей, колонизированных

## ▼ РИСУНОК 1

Кишечная микробиота пациентов с СРК и высоким уровнем гистамина в моче производит большое количество гистамина *in vitro*.

- A** Производство гистамина в содержимом слепой кишки мышей, колонизированных микробиотой пациентов с СРК с повышением уровня гистамина в моче или без него.
- A** Производство гистамина *in vitro* фекальной микробиотой пациентов с СРК в зависимости от уровня боли.



фекальной микробиотой пациентов с СРК с более высоким уровнем гистамина в моче по сравнению с мышами, колонизированными микробиотой от пациентов с СРК с низким уровнем гистамина в моче. Было показано, что микробиота отвечает за выработку гистамина у пациентов с СРК с высоким уровнем этого метаболита в моче (**рисунок 1**). Кроме того, диета с низким содержанием ферментируемых углеводов снижала гистамин-опосредованную висцеральную гиперчувствительность.

С помощью методов культуромики удалось идентифицировать бактерии рода *Klebsiella* в качестве основного производителя гистамина у пациентов с СРК с повышенным уровнем этого соединения в моче.

В отличие от здоровых добровольцев, у пациентов с СРК отмечались более высокое преобладание *K. aerogenes* и более высокая относительная распространенность гена гистидиндекарбоксилазы (*hdc*), ответственной за выработку гистамина. С механических позиций, гистамин, продуцируемый *K. aerogenes*, участвует в рекрутинге тучных клеток, влияя на болевой фенотип у мышей. Экспрессия  $\text{H}_4\text{R}$  (гистаминовый receptor 4) была повышена в толстой кишке мышей, колонизированных фекальной микробиотой пациентов с СРК с высоким уровнем гистамина в моче. Блокада  $\text{H}_4\text{R}$  *in vitro* блокировала хемотаксис тучных клеток. Наконец, блокада  $\text{H}_4\text{R}$  *in vivo* снижала висцерально-моторные реакции на растяжение кольеректального сегмента у мышей, колонизированных фекальной микробиотой пациентов с СРК с высоким

уровнем гистамина в моче.

## КАКОВЫ ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ?

Исследование показывает, что производство гистамина некоторыми бактериями в микробиоте кишечника оказывает особое влияние на болевые симптомы у части пациентов с СРК, потребляющих большое количество ферментируемым углеводов. Можно предположить, что вздутие кишечника, связанное с выработкой газа, не является основным нонцептивным триггером у этих пациентов. Идентификация *K. aerogenes* или других гистамин-продуцирующих бактерий может помочь в разработке диетических рекомендаций и методов лечения, нацеленных на микробиоту, или использование антагонистов рецепторов H4 в этой подгруппе пациентов с СРК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Микробиота кишечника вовлечена в патофизиологию висцеральной боли у пациентов с СРК. У некоторых пациентов она связана с производством гистамина на фоне диеты, богатой ферментируемыми углеводами. Нацеленное воздействие на гистамин-продуцирующие бактерии или блокада рецептора H4 может стать действенной терапевтической стратегией для таких пациентов.**

### Источники

1. De Palma G, Shimbori C, Reed DE, et al. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. *Sci Transl Med* 2022; 14 : eabj1895. • 2. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut* 2017; 66 : 1241-51. • 3. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes* 2014; 5 : 381-9. • 4. Senac N, Andrews CN, Holzhausen M, et al. Role of protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007; 117 : 636-47.



Фото: Shutterstock.

## КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ РАЗДЕЛ, ПОСВЯЩЕННЫЙ ДЕТЬЯМ



Проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)

Отделение гастроэнтерологии и  
нутрициологии, Детская больница, Тулуза,  
Франция

# ОБОГАТИТЕЛИ НА ОСНОВЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО МОЛОКА ИЗМЕНЯЮТ РАЗВИВАЮЩУЮСЯ МИКРОБИОТУ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА МЛАДЕНЦЕВ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Комментарии к статье Ashbury и соавт. (Cell Host Microbe) [1]

Обогатители грудного молока требуются для поддержания развития детей с очень низкой массой тела при рождении. В настоящее время чаще всего используют обогатители на основе коровьего молока (BMBF), но растет интерес к обогатителям на основе человеческого молока (HMBF). Они полезны для роста, однако их влияние на микробиоту желудочно-кишечного тракта еще не определено. В тройном слепом рандомизированном клиническом исследовании (NCT02137473) была проведена оценка влияния двух типов обогащенного грудного молока (HMBF и BMBF) на микробиоту желудочно-кишечного тракта младенцев, родившихся с массой тела <1250 г. Результаты показали, как обогатители грудного молока влияют на микробиоту детей с очень низкой массой тела при рождении в критический период их развития.

### ЧТО МЫ УЖЕ ЗНАЕМ?

Грудное молоко (ГМ) признано лучшим вариантом для кормления младенцев, особенно с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ), т. е. <1250 г. В отделениях интенсивной терапии, когда грудное вскармливание невозможно, рекомендуется использовать пастеризованное человеческое грудное молоко (ПЧГМ) из банка грудного молока. ГМ или ПЧГМ часто требуют обогащения для обеспечения оптимального роста. Для этого обычно используют обогатители на основе коровьего молока (BMBF); однако в последнее время появилась альтернатива в виде обогатителей на основе человеческого молока (HMBF).

У детей с ОНМТ присутствуют нарушения со стороны микробиоты кишечника. Пока неизвестно, как можно улучшить состав микробиоты кишечника с помощью пищевых добавок, используемых у детей с ОНМТ.

Необходимы клинические исследования, чтобы определить влияние различных обогатителей грудного молока на кишечную микробиоту младенцев с ОНМТ.

### ЧТО ГЛАВНОЕ В ЭТОМ ИССЛЕДОВАНИИ?

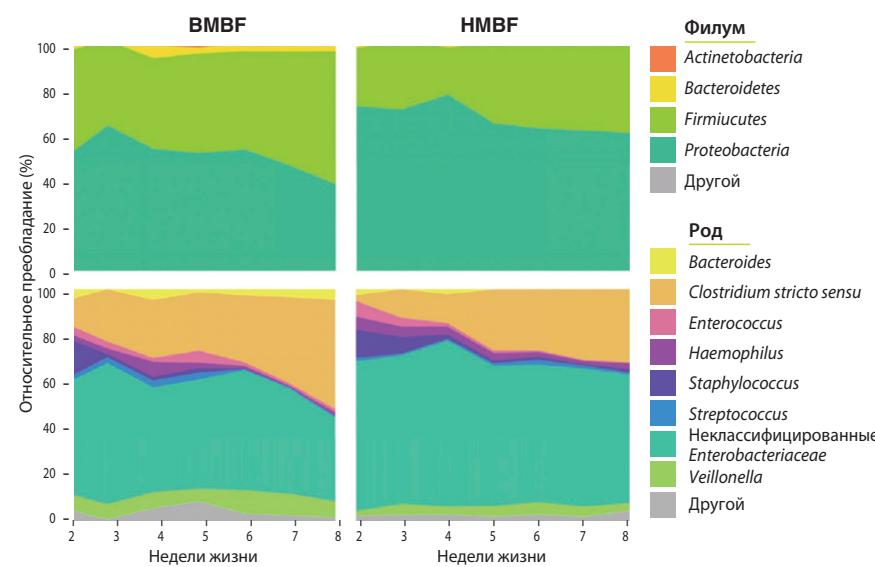
В рандомизированное контролируемое исследование OptiMum было включено

119 младенцев с массой тела при рождении <1250 г (56 в группе BMBF и 63 в группе HMBF). Медиана срока беременности и масса тела при рождении составили 880 г и 27,9 недели, без различий по любому из параметров между двумя группами. Младенцы в группе HMBF имели меньшее микробное разнообразие (индекс Шеннона) ( $p < 0,005$ ). Преобладание *Proteobacteria* и *Firmicutes* было отмечено в обеих группах, с более высокой относительной распространностью *Proteobacteria* ( $p = 0,0003$ ), включая неклассифицированные *Enterobacteriaceae* ( $p = 0,005$ ), и более низкой распространностью *Firmicutes* ( $p = 0,001$ ), включая *Clostridium stricto sensu* ( $p = 0,04$ ) в группе HMBF по сравнению с группой BMBF (рисунок 1). Количество бактерий неуклонно возрастало с течением времени в группе BMBF, но мало изменялось в группе HMBF ( $p = 0,03$ ). У младенцев в группе BMBF отмечалось более высокое относительное преобладание *Clostridium stricto sensu* ( $p = 0,04$ ) и более низкое — неклассифицированных *Enterobacteriaceae* ( $p = 0,005$ ) по сравнению с группой HMBF (рисунок 2). После нормализации численности таксонов появились другие различия на уровне рода, включая более высокое содержание неклассифицированных *Eubacteriaceae* ( $p < 0,0001$ ), *Streptococcus* ( $p = 0,0002$ ) и *Staphylococcus* ( $p = 0,002$ ) и более низкое — *Clostridium stricto sensu* ( $p = 0,04$ ) у младенцев группы HMBF по сравнению с группой BMBF. Эти изменения численности бактерий ассоциировались с изменениями микробной функции. Наконец, можно было предсказать тип обогатителя на основании микробного преобладания в каловых массах.

Авторов также интересовало влияние

## ▼ РИСУНОК 1

Динамика преобладания бактериальных таксонов среди детей, получающих обогатители грудного молока на основе человеческого (HMBF) или коровьего молока (BMBF).



объема молока. В обеих группах потребление больших объемов ГМ в течение трех дней ассоциировалось с более высоким альфа-разнообразием, но не общей плотностью бактерий. На фоне потребления больших объемов ГМ наблюдалось более высокое относительное и нормализованное преобладание *Veillonella* в обеих группах и *Streptococcus* в группе BMBF. Была отмечена положительная связь между объемами ГМ и концентрацией *Staphylococcus* в группе HMBF, неклассифицированными *Eubacteriaceae* в группе BMBF.

Объемы ПЧГМ ассоциировались только с более высоким разнообразием в группе BMBF и плотностью бактерий. Сходным образом были отмечены меньшее относительное и стандартизированное содержание неклассифицированных *Eubacteriaceae*, *Streptococcus* и более высокое содержание *Clostridium stricto sensu* у младенцев в группе BMBF с более высокими объемами потребления ПЧГМ.

Более высокие объемы потребления



## КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Использование обогатителей грудного молока на основе человеческого или коровьего молока у младенцев с очень низкой массой тела при рождении по-разному изменяет бактериальный состав микробиоты кишечника в течение первых недель жизни.

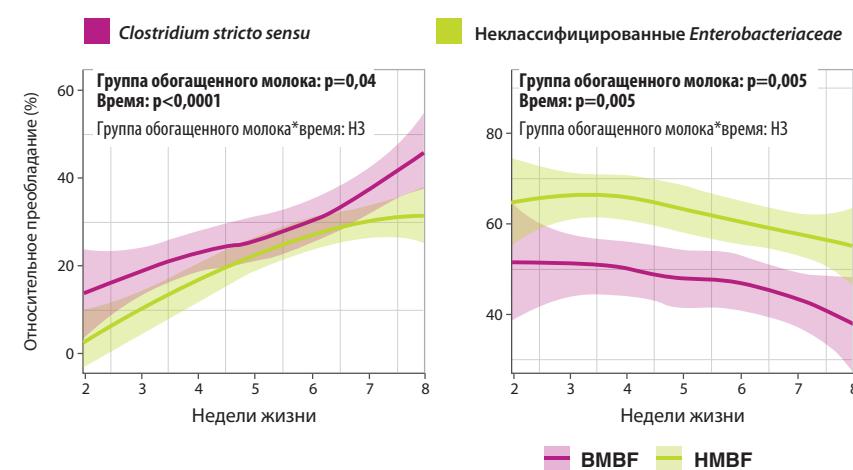
ПЧГМ положительно коррелировали с бактериальным разнообразием и плотностью в группе BMBF, но не в группе HMBF. Объемы потребления BMBF положительно коррелировали с относительным и стандартизированным преобладанием *Firmicutes* и *Clostridium stricto sensu*, а объемы потребления HMBF положительно коррелировали с относительным и стандартизированным преобладанием *Clostridium stricto sensu* и отрицательно — со *Staphylococcus*.

## КАКОВЫ ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ?

Это исследование показывает важность понимания того, как различные виды пищи влияют на кишечную микробиоту детей с ОНМТ, и состояние их здоровья в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

## ▼ РИСУНОК 2

Относительное преобладание родов бактерий в зависимости от обогатителя, выраженное в виде изменения средней плотности с течением времени (линия), и 95% доверительный интервал (закрашенные области).



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это исследование показало, что обогатители грудного молока изменяют развитие микробиоты кишечника у детей с очень низкой массой тела при рождении. Оно также показало наличие связи между объемом компонентов энтерального питания у этих детей, ГМ, ПЧГМ и бактериальными сообществами.

## Источники

- Asbury MR, Shama S, Sa JY, et al. ; OptiMoM Feeding Group. Human milk nutrient fortifiers alter the developing gastrointestinal microbiota of very-low-birth-weight infants. *Cell Host Microbe* 2022; 30: 1328-39.e5.



Фото: Shutterstock

## ВНИМАНИЕ НА

### ОСЬ КИШЕЧНИК — ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Комментарии к статье Gabanyi и соавт. *Science* 2022 [1]

Микробиота влияет на метаболизм, и недавно было показано влияние кишечных бактерий на пищевое поведение мышей. Задача в этой области — определить сигнальные пути между кишечником и мозгом, которые связывают микробные соединения с нейронными процессами, влияющими на аппетит. Gabanyi и его коллеги определили функциональную роль Nod2, паттерн-распознающего рецептора бактериальных муропептидов и компонентов бактериальной клеточной стенки, в регуляции аппетита и терморегуляции у старых самок мышей. Обнаружено, что в головном мозге старых мышей накапливаются муропептиды, которые регулируют активность ингибирующих нейронов дугообразного ядра гипоталамуса. Индуцированный дефицит Nod2 в этих нейронах вызывает увеличение аппетита, повышение массы и снижение температуры тела зависимым от микробиоты образом. Это означает, что регулирование активности нейронов с помощью передачи сигналов Nod2 в мозге может влиять на сложные виды поведения у мышей, что требует дальнейших исследований.

#### ЧТО МЫ УЖЕ ЗНАЕМ?

Питание необходимо для выживания животных, а неправильное пищевое поведение ведет к серьезным метаболическим и психическим нарушениям, таким как ожирение и анорексия. Питание включает в себя сложные процессы, начиная от переработки и всасывания питательных веществ в кишечнике, заканчивая процессами в центральной нервной системе, которые регулируют аппетит и пищевое поведение. Внимание в области биологии аппетита сосредоточено на изучении нейронных цепей, участвующих в формировании пищевого поведения, например, нейронов, экспрессирующих агутти-подобный пептид (AgRP) в дугообразном ядре гипоталамуса, которые необходимы для поддержания пищевого гомеостаза [3]. Совсем недавно было показано, что кишечник и его резидентная микрофлора способны регулировать метаболизм [4] и различные аспекты пищевого поведения [5]. Однако вопрос о том, влияют ли соединения, продуцируемые микробами, на аппетит, остается открытым. Короткоцепочечные жирные кислоты, как побочный продукт микробной ферментации, уменьшают потребление пищи у мышей

[6]. Однако, ранее не было известно о существовании сигнального пути «кишечник — головной мозг», который связывает микробные соединения с нейронными процессами, регулирующими аппетит и пищевое поведение. Предполагается участие рецептора распознавания микробных паттернов Nod2 в формировании пищевого поведения, поскольку у мышей, нокаутных по Nod2, отмечается ускоренный набор массы тела при кормлении пищей с высоким содержанием жиров [7]. Кроме того, один из компонентов сигнального пути Nod2, ядерный фактор kB (NFkB), экспрессируется в нейронах гипоталамуса, выступая в качестве регулятора энергетического баланса [8]. Можно предположить, что гипоталамус представляет собой уникальный «процессор», интегрирующий сигналы, поступающие от микробиома, и пищевые сигналы.

#### ЧТО ГЛАВНОЕ В ЭТОМ ИССЛЕДОВАНИИ?

Авторы показали, что активация сигнального пути Nod2 в гипоталамусе влияет на пищевое поведение и терморегуляцию у мышей (рисунок 1). Nod2 экспрессируется в нейронах



Проф. Саркис К. Мазманиан, Джон В. Бостик, Надя Сурьявината (Sarkis K. Mazmanian, John W. Bostick, Nadia Suryawinata)

Кафедра биологии и биоинженерии, Калифорнийский технологический институт, Пасадена, Калифорния, США

различных областей мозга мыши, включая полосатое тело, таламус и гипоталамус. Затем авторы изучили проникновение радиоактивно меченых муропептидов в головной мозг в зависимости от их способа поступления в организм: непосредственно с пищей или из радиоактивно меченых бактерий. В обоих случаях происходило накопление муропептидов в головном мозге. Результаты изучения функций Nod2 в нейронах на стандартной модели нокаутных (по Nod2) мышей, показали, что у старых самок мышей с отсутствием Nod2 в ингибирующих нейронах, экспрессирующих везикулярный транспортер ГАМК (Vgat/Slc32a1), наблюдалось увеличение массы тела и нарушение терморегуляции. Измерения экспрессии Fos в головном мозге старых самок мышей показали более высокую активность нейронов дугообразных и дорсомедиальных ядер гипоталамуса. Вводя Cre-экспрессирующие аденоассоциированные вирусы (AAV) мышам с флоксированым геном Nod2, чтобы локально подавить экспрессию Nod2 в ингибирующих нейронах дугообразного ядра гипоталамуса, авторы показали, что дефицита Nod2 в гипоталамических нейронах достаточно, чтобы вызвать изменения массы тела и нарушения терморегуляции (рисунок 2).

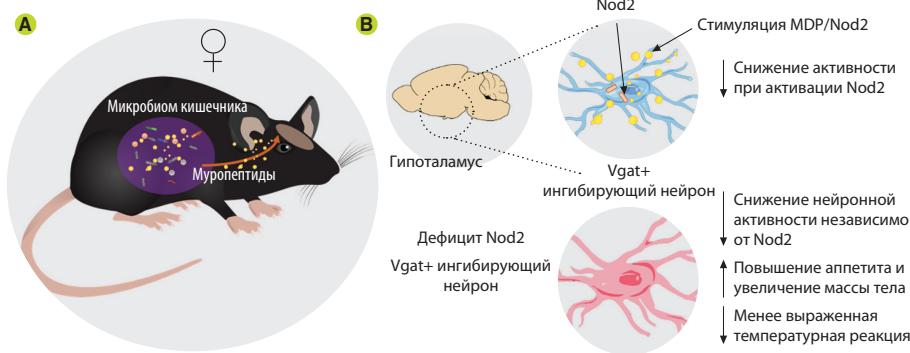
Наконец, чтобы изучить роль микробиоты в Nod2-зависимых механизмах регуляции аппетита и температуры тела, мышам с избирательным отсутствием Nod2 в нейронах гипоталамуса вводили антибиотики широкого спектра действия. На фоне получения антибиотика мыши

## ▼ РИСУНОК 1

**Сигнальный путь NOD2 в гипоталамусе регулирует функции головного мозга и метаболизм.**

**A.** Муропептиды, производимые микробиомом, накапливаются в головном мозге старых самок мышей.

**B.** Дефицит NOD2 в ингибирующих Vgat<sup>+</sup> нейронах гипоталамуса способствует увеличению массы тела и нарушению терморегуляции у старых самок мышей.



## ▼ РИСУНОК 2

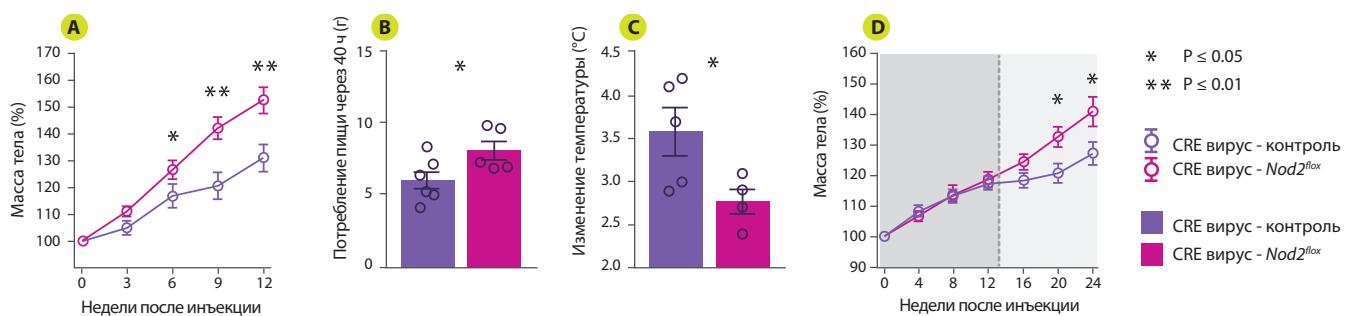
**Участие Nod2-экспрессионных ингибирующих нейронов гипоталамуса в регуляции массы и температуры тела.**

**A.** Отсутствие Nod2 во Vgat<sup>+</sup> ингибирующих нейронах (розовый) дугообразных (Arc) ядер гипоталамуса старых самок мышей вызывает увеличение массы тела по сравнению с контрольными мышами (синий).

**B.** Самки мышей с нокаутом ARC-Nod2 потребляют больше пищи по сравнению с контролем.

**C.** Самки мышей с нокаутом ARC-Nod2 имеют более высокую температуру тела по сравнению с контролем.

**D.** Самки мышей с нокаутом ARC-Nod2 быстрее набирают массу тела после введения антибиотика по сравнению с контролем.



с дефицитом Nod2 в гипоталамусе демонстрировали нормальные аппетит и профиль набора массы тела. После прекращения введения антибиотика у этих же мышей отмечались повышенный аппетит и ускоренный набор массы тела по сравнению с контрольными животными с нормальным содержанием Nod2. Эти данные указывают на способность микробных продуктов модулировать аппетит у самок мышей посредством Nod2-зависимого механизма.

## КАКОВЫ ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ?

Gabanyi и соавт. определили функциональную роль экспрессии Nod2 в нейронах гипоталамуса в регулировании аппетита и температуры тела у стареющих самок мышей, но не у самцов. Клеточные

и молекулярные механизмы, определяющие эти эффекты, еще предстоит выяснить. Половые различия в составе микробиома могут играть роль в различиях в ответ на дефицит Nod2 в нейронах; однако авторы не исследовали состав микроорганизмов. Кроме того, помимо муропептидов, другие микробные продукты и эндогенные стимулы, которые не рассматривались в этом исследовании, могут регулировать экспрессию или активацию Nod2 [9]. Необходимы дополнительные данные, чтобы отличить активность и вклад этих альтернативных стимулов от таковых муропептидов. Другие возможные факторы, вызывающие эффекты, описанные в статье, могут включать увеличение проницаемости кишечного и гематоэнцефалического барьера, которое нарастает с возрастом, позволяя большему количеству микробных молекул поступать из кишечника в кровоток

и накапливаться в головном мозге. Необходимы дальнейшие исследования для установления влияния пола и возраста на наблюдаемые процессы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом исследовании сообщается, что дефицита Nod2 в гипоталамических нейронах достаточно, чтобы вызывать изменения аппетита и регуляции температуры у старых самок мышей. Полученные результаты требуют подтверждения в дальнейших исследованиях на мышах и с участием человека.

## Источники

- 1. Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science* 2022; 376: eabj3986.
- 2. Gautron L, Elmquist JK, Williams KW. Neural control of energy balance: translating circuits to therapies. *Cell* 2015; 161: 133-45.
- 3. Chen Y, Lin YC, Kuo TW, Knight ZA. Sensory detection of food rapidly modulates arcuate feeding circuits. *Cell* 2015; 160: 829-41.
- 4. Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nat Commun* 2018; 9: 2872.
- 5. Yu KB, Hsiao EY. Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits. *J Clin Invest* 2021; 131: 143772.
- 6. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 2014; 5: 3611.
- 7. Rodriguez-Nunez I, Caluag T, Kirby K, Rudick CN, Dziarski R, Gupta D. Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Sci Rep* 2017; 7: 548.
- 8. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKKbeta/NF-каппаB и ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell* 2008; 135: 61-73.
- 9. Kuss-Duerkop SK, Keestra-Gounder AM. NOD1 and NOD2 Activation by Diverse Stimuli: a Possible Role for Sensing Pathogen-Induced Endoplasmic Reticulum Stress. *Infect Immun* 2020; 88: e00898-19.
- 10. Mossad O, Batut B, Yilmaz B, et al. Gut microbiota drives age-related oxidative stress and mitochondrial damage in microglia via the metabolite N6-carboxymethyllysine. *Nat Neurosci* 2022; 25: 295-305.

# ueg week VIRTUAL 2022



## ОБЗОР КОНГРЕССА

### ОСНОВНЫЕ НОВОСТИ UEGW

**Впервые за последние 2 года конгресс UEG Week 2022 прошел в Вене в очном и гибридном форматах. Участие приняли более 10 000 человек, из которых 19% — в режиме онлайн. По мнению участников, мероприятие стало крупнейшим в Европе и «лучшим гастроэнтерологическим конгрессом в мире». Многие доклады были посвящены микробиому, в этой статье собраны некоторые из них.**

#### ВЗГЛЯД НА ЗДОРОВЫЙ МИКРОБИОМ

Несмотря на ограничения по времени

в последний день, многие проявили интерес к популярной сессии «Микробиом как модулятор функции кишечника», во многом благодаря выбору докладчиков. Под председательством проф. Гарри Сокола (Париж, Франция) и проф. Тима Вануйцеля (Лёвен, Бельгия), первая лекция проф. Йерун Раес из Центра микробиологии VIB (Лёвен, Бельгия) была посвящена здоровому микробиому кишечника. Знание нормальных вариаций микробиоты важно для точной диагностики, однако даже сейчас мы не знаем, что такая здоровая микрофлора. Результаты популяционного анализа кишечной флоры жителей Фландрии показали, что менее 10% случаев вариации микробиоты можно объяснить внутренними

и внешними факторами [1]. Многие оценки этого анализа были представлены в голландском проекте по изучению микробиома, данные которого недавно подтвердили важные эффекты окружающей среды и социальных факторов [2].

Помимо высокой межиндивидуальной вариабельности, были получены данные о значительных внутрииндивидуальных вариациях количественного присутствия микробных родов [3]. Время кишечного транзита — не только основной фактор, влияющий на состав микробиоты, но и движущая сила временных изменений микробиоты у здоровых людей. С позиций учения об энтеротипах (относительно стабильные микробные сообщества), докладчик привел много данных о дисбиотической природе недавно выделенного B2-энтеротипа, для которого характерно высокое содержание *Bacteroides* и низкая микробная нагрузка. Помимо диагностического значения этого маркера при различных заболеваниях, он представил удивительные данные о модулирующем влиянии статинов на микробиом. В заключении, автор подчеркнул необходимость дополнительной работы по изучению экологии микроорганизмов *in vitro*, поскольку идентификация и выделение видов и их взаимодействий имеют решающее значение для совершенствования методов лечения, основанных на применении пробиотиков и трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ).



Photo: Shutterstock



**Д-р Лукас Уотерс (Lucas Wauters)**

*Отделение гастроэнтэроологии и гепатологии, университетские больницы Левена, Левен, Бельгия*



ОКТЯБРЬ 2022 г.

## АКЦЕНТ НА МИКРОБНЫХ ШТАММАХ И МЕТАБОЛИТАХ

В качестве альтернативы исследованиям *in vitro* итальянские ученые сообщили о возможностях усовершенствованных методов метагеномики в идентификации подтипов видов микроорганизмов в контексте ТФМ. Один из тезисов на сессии «Кишечный микробиом как звено патогенеза и мишень для лечения заболеваний» был посвящен вопросам приживления и обмена штаммами у доноров и реципиентов в контексте ТФМ при различных заболеваниях. Интересно, что клинический успех ТФМ ассоциировался с приживлением большего количества донорских штаммов и еще больше возрастал при нескольких путях доставки, а также после антибиотикотерапии инфекционных заболеваний [4]. Исходя из этих результатов, в будущем отбор доноров и разработка специфических протоколов для различных заболеваний может позволить не только оптимизировать состав микробиоты, но и улучшить результаты ТФМ.

На основной сессии по микробиому проф. Николя Сенак (Nicolas Cenac) (Тулуза, Франция) подробно описал роль бактериальных липопептидов при синдроме раздраженного кишечника (СРК), одном из наиболее частых желудочно-кишечных расстройств. После открытия анальгезирующих свойств этих метаболитов его группа изучила связь между дисбиозом на фоне стресса во время беременности и развитием висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ) толстой кишки, которая характерна для СРК. У мышей пренатальный стресс может вызывать симптомы, подобные таковым при СРК и ассоциирующиеся с ВГЧ, наряду с низким содержанием *Ligilactobacillus murinus*. Это сопровождается уменьшением выработки липопептидов, содержащих γ-аминомасляную кислоту (ГАМК), введение которых в толстую кишку купирует симптомы ВГЧ. Пр. Сенак отметил необходимость изучения данного вопроса у человека и привел данные о выявлении более низких концентраций ГАМК-липопептидов в кале пациентов с СРК. Таким образом, микробные метаболиты стали новым интересным объектом изучения при СРК и после конгресса по этой теме появилось много публикаций [5].

## МИКРОБИОМ, СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ДИЕТА И ИММУНОТЕРАПИЯ

Важные тезисы UEG Week касались потенциальных факторов, улучшающих результаты иммунотерапии при злокачественном новообразовании кожи — меланоме. Д-р Йоханнес Р. Бьорк (Johannes R. Björk) (Гронинген, Нидерланды) представил данные об изменении микробиома кишечника в ответ на иммунотерапию. На правах одного из лауреатов конкурса аннотаций, он начал вторую часть вступительной сессии с доклада о микробных биомаркерах кишечника, позволяющих предсказать ответ на лечение до его начала. Однако он уточнил, что динамика микробиоты в течение курса лечения до сих пор не изучена. В рамках многоцентрового когортного исследования был выполнен продольный анализ последовательно забираемых образцов стула, показавший у пациентов с ответом на лечение увеличение содержания видов из семейства *Lachnospiraceae*, в то время как у тех, кто не ответил на лечение, в кишечнике было больше видов из семейства *Bacteroides*. В будущем на основе этих данных могут быть созданы новые подходы к направленной терапии (например, ТФМ), а изучение микробиоты у пациентов

с колитом на фоне иммунотерапии может выявить новые диагностические маркеры. Интересно, что увеличение содержания продуцентов бутирата у пациентов, ответивших на лечение, указывает, что в этом могут быть задействованы процессы деградации пищевых волокон. Поэтому те же группы исследователей из Нидерландов и Великобритании провели дополнительный анализ с целью изучения роли питания. Они показали, что пациенты, ответившие на иммунотерапию, чаще придерживались средиземноморской диеты с высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот, полифенолов и клетчатки. Кроме того, употребление цельнозерновых или бобовых продуктов ассоциировалось с меньшей частотой иммуноопосредованных побочных эффектов, чем употребление красного и обработанного мяса. Будущие клинические исследования покажут, можно ли это использовать для улучшения результатов лечения различных типов опухолей, включая новообразования желудочно-кишечного тракта.

В заключение, важные и новые данные о микробных штаммах, метаболитах и роли диеты расширили знания о микробиоме кишечника в условиях заболеваний, а также действия различных вмешивающихся факторов (даже в здоровом микробиоме).



Фото: Shutterstock.

### Источники

1. Shah Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* (80) 2016; 352: 560-4. • 2. Gacesa R, Kurilshikov A, Vich Vila A, et al. Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature* 2022; 604: 732-9. • 3. Vandepitte D, De Commer L, Tito RY, et al. Temporal variability in quantitative human gut microbiome profiles and implications for clinical research. *Nat Commun* 2021; 12. • 4. Ianiro G, Punčochář M, Karcher N, et al. Variability of strain engraftment and predictability of microbiome composition after fecal microbiota transplantation across different diseases. *Nat Med* 2022; 28. • 5. Petitfils C, Maurel S, Payros G, et al. Identification of bacterial lipopeptides as key players in IBS. *Gut* 2022; Online ahead of print.



Фото: Shutterstock

## ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ

### КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

#### ❖ СВЯЗЬ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ДИНАМИКИ МЕТАБОЛОМА С КЛИНИЧЕСКИМИ ИСХОДАМИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) используется для лечения многих заболеваний. Реакция «трансплантат против хозяина» и инфекции, которые могут развиться после ТГСК, являются основными причинами смерти таких пациентов. На данный момент мы мало знаем о роли микробиоты кишечника (МК) в развитии неблагоприятных исходов у детей после ТГСК. В продольном исследовании Vaitkute и соавт. изучили связь МК и фекального метаболома с клиническими исходами у 64 детей после ТГСК (длительность пребывания в стационаре ~66 дней).

После ТГСК отмечалось уменьшение альфа-разнообразия МК. Изменялся состав МК, при этом микробиота большинства пациентов не возвращалась к своему первоначальному составу. Авторы сгруппировали КМ по типам сообществ (ТС). Первый тип обычно выявлялся до ТГСК и характеризовался преобладанием *Clostridium XIVa*, *Bacteroides* и *Lachnospiraceae*.

Этот тип ассоциировался с отсутствием полного парентерального питания. Второй тип был распространен после ТГСК, характеризовался преобладанием *Streptococcus* и *Staphylococcus* и ассоциировался с применением ванкомицина и метронидазола. Третий тип также был распространен после ТГСК, но характеризовался преобладанием *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* и *Escherichia*, а также ассоциировался с более высокой вероятностью виремии, полного парентерального питания и применения различных противомикробных препаратов. Метаболомические анализы показали ассоциацию между содержанием фекального бутират на исходном уровне и более низким риском виремии. Со временем после ТГСК отмечалось уменьшение содержания ацетата и бутират и увеличение содержания глюкозы.

Выявленные таксоны и метаболиты КМ могут быть полезными биомаркерами для



**Проф. Сату Пеккала (Satu Pekkala)**

Научный сотрудник Академии Финляндии, Факультет спорта и здравоохранения, Университет Ювяскюля, Финляндия

прогнозирования риска осложнений после ТГСК. Однако необходимы более крупные продольные исследования.

• • •

✓ Vaitkute G, Panic G, Alber DG, et al. Linking gastrointestinal microbiota and metabolome dynamics to clinical outcomes in paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Microbiome* 2022; 10: 89.



Фото: Shutterstock

#### ❖ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА МЛАДЕНЦЕВ В КОНТЕКСТЕ ОТВЕТА НА ВАКЦИНАЦИЮ

Формирование микробиоты кишечника (МК) в раннем возрасте имеет важное значение для развития иммунной системы. Кроме того, МК способствует развитию иммунного ответа на введение вакцин, например, против полиомиелита. Тем не менее, исследований в этой области все еще очень мало. Moroishi и соавт. провели исследование с участием 83 младенцев, у которых изучили состав и функции МК в первые 6 недель жизни, которые соотнесли с характеристиками гуморального

ответа на капсульный полисахарид пневмококка (КПК) и столбнячный анатоксин (СА) в 1-летнем возрасте.

Анализ PERMANOVA парных образцов МК показал слабую связь с гуморальным ответом на КПК и СА. Проведя метагеномный анализ, авторы обнаружили отрицательную связь между ответом на СА и *Aeriscardovia aeriphila*, и положительную — с *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus thermophilus*

и *Anaerococcus vaginalis*. Тем не менее, только связь с *A. aeriphila* осталась значимой после коррекции с учетом ложных отклонений. Менее выраженный ответ на вакцины с КПК ассоциировался с девятью путями, такими как биосинтез фенилаланина и пиридиновых дезоксирибонуклеотидов *de novo*. Напротив, биосинтез пантотената и кофермента А, деградация пиридиновых рибонуклеозидов, деградация метилфосфоната и пути биосинтеза пиридиновых рибонуклеотидов *de novo* были

связаны с более высоким ответом на КПК. Пять путей были положительно связаны с ответом на СА, в частности биосинтез ЦДФ-диацилглицерола.

Таким образом, *A. aeriphila* может быть использована в качестве биомаркера ответа на СА. Кроме того, функции МК в раннем возрасте могут влиять на результаты вакцинации.

•••  
✉ Moroishi Y, Gui J, Nadeau KC, et al. A prospective study of the infant gut microbiome in relation to vaccine response. *Pediatr Res* 2022 [Epub ahead of print].

## РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЙ МИКРОБИОТЫ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЫЯВИЛИ УНИВЕРСАЛЬНЫЕ МИКРОБНЫЕ СИГНАТУРЫ И ДИСБИОЗ ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ В ЖЕЛУДКЕ



Рак желудка (РЖ) является 4-й по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний. Стадии развития РЖ включают поверхностный гастрит (ПГ), атрофический гастрит (АГ), кишечную метаплазию (КМ), дисплазию и собственно рак. Известно, что инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*, вовлечена в развитие РЖ за счет уменьшения секреции соляной кислоты, способствуя чрезмерному росту микробов, не относящихся к *H. pylori*. Исследования связей между микробиотой желудка и РЖ давали противоречивые результаты. Liu и соавт. провели метаанализ шести независимых исследований микробиоты желудка для выявления микробных сигнатур при РЖ. Альфа-разнообразие было ниже при РЖ, чем при ПГ, АГ и КМ. *Veillonella*, *Dialister*, *Granulicatella*, *Herbaspirillum*, *Comamonas*, *Chryseobacterium*, *Shewanella* и *Helicobacter* были впервые идентифицированы в этом исследовании как универсальные биомаркеры, отличающие РЖ от ПГ. Кроме того, оппортунистические патобионты *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Veillonella*, *Prevotella* и *Peptostreptococcus* были более распространены при РЖ, чем при ПГ. Преобладание *Bifidobacterium*, *Bacillus* и *Blautia*, напротив, было ниже.

Микробные функции оценивали с помощью PICRUSt2. По сравнению с ПГ, наиболее активными метаболическими путями при РЖ были биосинтез и созревание пептидогликанов. Наименее активным путем при РЖ был специфический для *Helicobacter* цикл трикарбоновых кислот, что согласуется с очень низким преобладанием *Helicobacter* у пациентов с РЖ. Авторы также предполагают, что *Helicobacter* влияет на микробиоту желудка, поскольку у *H. pylori*-отрицательных пациентов отмечалось более высокое микробное разнообразие, чем у *H. pylori*-положительных.

Таким образом, микробиом желудка может быть биомаркером, который позволяет различать пациентов по стадиям заболевания.

✉ Liu C, Ng SK, Ding Y, et al. Meta-analysis of mucosal microbiota reveals universal microbial signatures and dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Oncogene* 2022; 41: 3599-10.



## МИКРОБИОТА КОЖИ

### АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ: ВСЕ ВНИМАНИЕ НА МИКРОБИОТУ КОЖИ

Атопический дерматит (АД) представляет собой сложное и многофакторное воспалительное заболевание кожи, в котором играют роль генетика, иммунная система и микроорганизмы. Например, в коже пациентов с АД часто повышается содержание *Staphylococcus aureus*. Что можно сказать о грибковых сообществах? Недавнее исследование проливает свет на эту малоизученную область.

Были изучены мазки с 4 участков кожи (локтевая складка, задняя поверхность шеи, надпереносье и макушка головы) от 16 пациентов с АД и 16 здоровых добровольцев. Для оценки динамики заболевания у пациентов с АД образцы забирали в трех временных точках (0, 2 и 4 недели). Контрольные образцы забирали в двух временных точках (0 и 4 недели). Анализ 320 мазков показал, что грибок

*Malassezia* преобладал у абсолютно всех участников (с заболеванием и без). Однако у пациентов с тяжелой формой АД это доминирование снижалось в пользу таких грибов, как *Candida* или *Debaryomyces*, что приводило к большему грибковому разнообразию.

С точки зрения бактерий, АД характеризовался более низким содержанием *Cutibacterium* и большим относительным преобладанием *Staphylococcus*, в частности *S. aureus* и *S. epidermidis*. Более высокое содержание *S. aureus* может способствовать размножению *Candida*, указывая на синергетическую связь между двумя микроорганизмами.

Результаты исследования также показали связь между дисбиозом кожи и тяжестью АД: бактериальные и грибковые сообщества пациентов с тяжелой формой АД значительно отличались от таковых у контрольных групп и пациентов с легкими или умеренными формами заболевания. Микробные сообщества последних двух групп (АД легкой или умеренной степени тяжести и контрольная группа) в целом

были схожими, за исключением некоторых различий в бактериальных сообществах (больше стафилококков и меньше *Cutibacterium* при легком или умеренном АД по сравнению с отсутствием АД).

Таким образом, выраженный дисбиоз микробиоты характерен только для более тяжелых форм АД.

✉ Schmid B, Künstner A, Fähnrich A, et al. Dysbiosis of skin microbiota with increased fungal diversity is associated with severity of disease in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jun 21.





Foto: Shutterstock.

## МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА



### Проф. Бернд Шнабль (Bernd Schnabl)

Отделение гастроэнтерологии,  
Исследовательский центр заболеваний  
 пищеварительной системы Сан-Диего  
(SDDRC). Калифорнийский университет  
 в Сан-Диего, США

## ВЛИЯНИЕ БЕЗАЛКОГОЛЬНОГО И ТРАДИЦИОННОГО ПИВА НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА

**Алкоголь влияет на микробиоту кишечника. Употребление его в большом количестве (например, более 2 бокалов в день для мужчин и более 1 бокала в день для женщин) негативно сказывается на микробиоте кишечника, сопровождаясь уменьшением бактериального разнообразия и увеличением количества потенциально вредных микроорганизмов. Однако влияние умеренного потребления алкоголя на микробиоту кишечника изучено мало.**

**Как вы думаете, увеличивает ли безалкогольное и алкогольное пиво разнообразие микробиоты кишечника, которое полезно для здоровья? Означает ли это, что можно рекомендовать пациентам выпивать по 330 мл пива ежедневно?**

В недавнем рандомизированном клиническом исследовании изучали влияние ежедневного употребления обычного (содержание алкоголя 5,2%) или безалкогольного (0,0%) пива (330 мл в день) в течение 4-недельного периода [1]. В нем приняли участие 22 добровольца (здоровые мужчины), у которых оценивали характеристики фекальной микробиоты. Через 4 недели в обеих группах отмечалось увеличение бактериального разнообразия по сравнению с исходным уровнем. Однако характеристики разнообразия не различались между участниками, потребляющими алкогольное или безалкогольное пиво. Поскольку единственным, что отличало два напитка, было содержание алкоголя, их влияние на микробиоту следует объяснить другими веществами. Биологически активные

соединения, такие как полифенолы и фенольные кислоты, содержащиеся в пиве, могут приносить пользу благодаря увеличению бактериального разнообразия. Некоторые из этих биологически активных соединений образуются в процессе пивоварения или происходят из хмеля или солода. Известно, что бактерии в нашем кишечнике метаболизируют компоненты пищи и могут использовать их для собственного метаболизма. Необходимы дополнительные исследования для определения влияния этих биологически активных соединений на кишечные бактерии. В идеале такие исследования должны проводиться на большем количестве участников, ранее не употреблявших алкоголь.

Прежде чем рекомендовать ежедневное употребление пива, следует досконально изучить вопрос. Лучше отдавать предпочтение безалкогольному пиву, так как употребление алкоголя даже в малых количествах вредит здоровью.

**Ежедневное употребление безалкогольного или алкогольного пива в течение 4 недель не вызывало увеличения массы тела и содержания жира в организме и не влияло на кардиометаболические биомаркеры сыворотки. Как это объяснить?**

Результаты сравнения показателей 9 участников в группе безалкогольного пива и 10 участников в группе алкогольного пива не показали различий в функции печени, воспалительных или метаболических маркерах. Можно выделить ряд причин, по которым увеличение бактериального разнообразия не приводит к улучшению

этих маркеров. Продолжительность исследования могла быть слишком короткой, а количество участников в каждой группе — слишком маленьким. Хотя все участники обеих групп имели избыточный вес, большинство других маркеров находилось в пределах нормы. Поэтому было бы интересно оценить эффекты у пациентов с метаболическим синдромом с точки зрения влияния уменьшения дисбиоза кишечника и увеличения бактериального разнообразия на улучшение метаболических параметров.



#### Источники

- 1. Marques C, Dinis L, Barreiros Mota I, et al. Impact of beer and nonalcoholic beer consumption on the gut microbiota: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 13062-70.

### Институт микробиоты «Биокодекс»

#### КАМПАНИЯ WAAW 2022: РАЗВЕНЧАЕМ МИФЫ ОБ АНТИБИОТИКАХ!

Институт микробиоты «Биокодекс» присоединился к прошедшей 18-24 ноября Всемирной неделе осведомленности об антимикробных препаратах (WAAW), поделившись информацией по проблеме резистентности к противомикробным препаратам. Эта кампания под эгидой ВОЗ призывает широкую общественность, медицинских работников и ответственных лиц к умеренному использованию антибиотиков, противовирусных, противогрибковых и противопаразитарных средств, чтобы предотвратить дальнейшее формирование резистентности

к противомикробным препаратам. Институт микробиоты «Биокодекс» представил медицинскому сообществу новые материалы по резистентности к антибиотикам, влиянию антибиотиков на микробиоту и дисбиозу. Как осуществлять мониторинг генов резистентности к антибиотикам? Какова связь между антибиотикорезистентностью и микробиотой? В рамках кампании слово было предоставлено двум экспертам по вопросам антибиотикорезистентности — д-ру Винди Музиасари, PhD, генеральному директору Resistomap, и проф. Кристиану Г. Гиске из Каролинского института в Швеции.



18-24th November 2022  
The Biocodex Microbiota Institute  
joins the World Antimicrobial Awareness Week (WAAW)  
to raise awareness on the impact  
of antibiotics on microbiota and health



Antibiotics  
Antivirals  
Antifungals  
Antiparasitics

BIOCODEX  
Microbiota Institute

An initiative of  
World Health Organization

### Фонд по изучению микробиоты «Биокодекс»

#### ПРЕМИЯ АНРИ БУЛАРА 2022 ГОДА: ПОБЕДИТЕЛЯМИ СТАЛИ...



На второй церемонии вручения премии имени Анри Булара были названы три победителя:

- 1 • КЛИФФОРД-НКЕМДИЛИМ  
Дженнифер (Нигерия) «Борьба ротавирусной инфекции в сообществе Агор и повышение осведомленности населения о необходимости вакцинации детей раннего возраста»
- 2 • БЕСОНГ Майкл (Камерун)  
«Микробиота влагалища и здоровье камерунских женщин: важность просветительской работы среди населения»
- 3 • ВИВЕРОС КОНТРЕРАС Руби (Мексика) «Валидация скринингового опросника для оценки риска дисбактериоза кишечника и его корреляции с экосистемой кишечника мексиканских детей»

В этом году все лауреаты представили очень интересные проекты по сохранению здоровья уязвимых слоев населения. Каждый проект получил по 10 тысяч евро.

Премия имени Анри Булара, учрежденная в 2021 году, направлена на поддержку местных инициатив по улучшению диагностики и лечения заболеваний, связанных с микробиотой кишечника. Эту премию может получить любой медицинский работник. Благодаря премии Анри Булара Фонд по изучению микробиоты «Биокодекс» стремится подчеркнуть важную роль микробиоты для здоровья человека. Дополнительная информация о Фонде по изучению микробиоты «Биокодекс»: <https://www.biocodexmicrobiotafoundation.com/henri-boulard-public-health-award>

## Редакторы

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

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

## Редакторская группа

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

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

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

## Обзорная статья

**Проф. Мари-Клер Арриета (Marie-Claire Arrieta)**  
Кафедры физиологии, фармакологии и педиатрии, медицинский факультет Камминга, университет Калгари, исследовательский инновационный центр здравоохранения, Калгари, Альберта, Канада

## Комментарии к статье — Раздел, посвященный взрослым

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

## Комментарии к статье — Раздел, посвященный детям

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

## Внимание на

**Проф. Саркис К. Мазманиан, Джон В. Бостик, Надя Сурьявината (Sarkis K. Mazmanian, John W. Bostick, Nadia Suryawinata)**  
Кафедра биологии и биоинженерии, Калифорнийский технологический институт, Пасадена, Калифорния, США

## Обзор Конгресса

**Лукас Уотерс (Lucas Wauters)**  
Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, университетские больницы Левена, Левен, Бельгия

## Обзор публикаций

**Проф. Сату Пеккала (Satu Pekkala)**  
Научный сотрудник Академии Финляндии, Факультет спорта и здравоохранения, Университет Ювяскюля, Финляндия

## Мнение экспертов

**Проф. Бернд Шнабль (Bernd Schnabl)**  
Отделение гастроэнтерологии, Исследовательский центр заболеваний пищеварительной системы Сан-Диего (SDRRC), Калифорнийский университет в Сан-Диего, США

## Исполнители

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

**Директор издания:**  
Жиль Кан (Gilles Cahn)

 **John Libbey**  
Eurotext

**Графический дизайн:**  
Агентство «Уэллком» (Wellcom)

**Реализация:**  
«Скрипториа-края» (Scriptoria-crea)

**Фотографии:**  
Фото на обложке: *bifidobacterium*, [gettyimages](http://gettyimages)

**ISSN : 2782-0505**