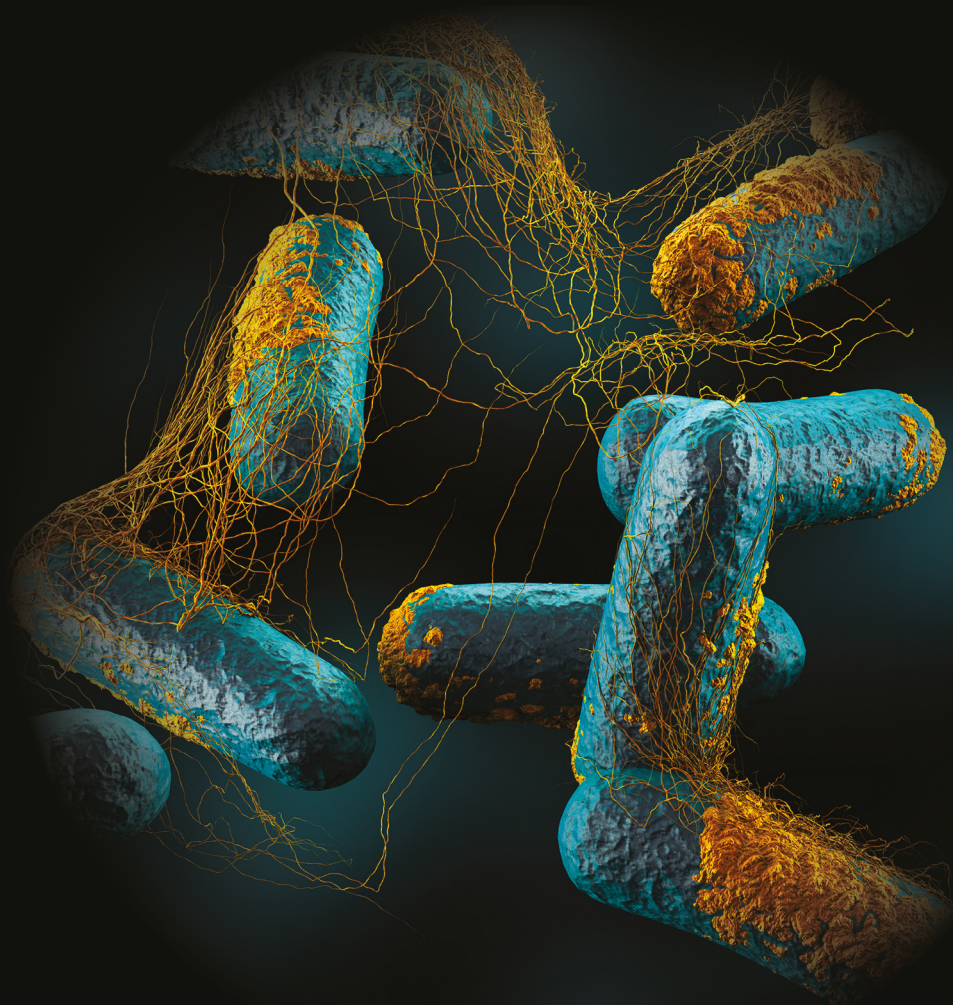


ВЕСТНИК МИКРОБИОТЫ

Выпуск | 19 | ОКТЯБРЬ 2023 г.



І ОБЗОРНАЯ СТАТТЯ І
Кишечный микробиом
и резистентность
к противомикробным препаратам

BIOCODEX 
Microbiota Institute

СОДЕРЖАНИЕ

4 | ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ |
**Кишечный микробиом
и резистентность
к противомикробным
препаратам**

8 | КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ |

- Раздел, посвященный взрослым
- Раздел, посвященный детям

12 | МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПРОЕКТ
MICROBIOTA OBSERVATORY |
1-е издание

14 | ОБЗОР КОНГРЕССА |
**Основные новости 55-го
конгресса Espghan**

16 | ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ |

18 | МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ |
**Влияние силы тяжести на
синдром раздраженного
кишечника**

19 | НОВОСТИ |
**Фонд по изучению микробиоты
«Биокодекс»**

Этот и предыдущие выпуски
можно найти здесь:



ЧТО НОВОГО В СОЦСЕТЯХ?



СИЛА ТЯЖЕСТИ И КИШЕЧНИК: ГИПОТЕЗА О МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ СРК

В недавнем исследовании, опубликованном в *American Journal of Gastroenterology* (Американский журнал гастроэнтерологии), авторы предлагают гипотезу о том, что гравитация может быть причиной возникновения синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Доктор Галиано излагает свою точку зрения на стр. 18. Посмотрите.



**Интересный факт
Любите чернослив?
Микробиота вам
благодарна!**

ЧЕРНОСЛИВ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

В августе пост «Чернослив и кишечная микробиота» в Facebook от Института микробиоты «Биокодекс» вызвал наибольшее количество отзывов, комментариев и реакций.
3,6 тыс. просмотров



ЛУЧШАЯ ЕДА ДЛЯ ОЧИСТКИ АРТЕРИЙ

Д-р Эрик Берг (Eric Berg), DC

2,8 млн просмотров,
72 тыс. лайков

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ



Д-р Максим Прост
(Maxime Prost), MD

Директор по медицинским
вопросам во Франции



Барбара Постал
(Barbara Postal), PhD

Менеджер по международным
медицинским вопросам

**КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ
ЧЕЛОВЕКА В РАННЕЙ ФАЗЕ СВОЕГО
РАЗВИТИЯ ПОДВЕРЖЕН ДИСБИОЗУ
И ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ИНВАЗИИ,
СЕЛЕКЦИИ И СОВМЕСТНОМУ
ОТБОРУ БАКТЕРИЙ, НЕСУЩИХ
ГЕНЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ, ЧТО
МОЖЕТ ИМЕТЬ ДОЛГОСРОЧНЫЕ
ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ.**

“Уважаемые читатели!

Как известно, антибиотики спасают жизни. Но они же могут разрушать микробиоту. Мы все согласны с тем, что антибиотики — одно из важнейших медицинских открытий 20-го века, однако их чрезмерное использование привело к появлению различных форм антибиотикорезистентности. Устойчивость к антибиотикам может стать следующей мировой пандемией? Вполне возможно. Прочитав обзорную статью доктора Джозефа Несме, вы узнаете, что устойчивость к антибиотикам — древний феномен, существовавший задолго до начала их использования в качестве лекарственных средств. Доказательства существования антибиотикорезистентности были обнаружены в образцах возрастом 30 000 лет, добытых в условиях арктической вечной мерзлоты. Удивлены? Плохая новость — в том, что горизонтальный перенос генов, движение популяций и совместный отбор ускоряют появление и распространение резистомы. К 2050 году более 10 миллионов смертей ежегодно будут вызваны устойчивостью к антибиотикам. Микробиом кишечника человека в ранней фазе своего развития подвержен дисбиозу и потенциальной инвазии, селекции и совместному отбору бактерий, несущих гены резистентности, что может иметь долгосрочные последствия для здоровья. По словам д-ра Джозефа Несме, принятие подхода единого здоровья с учетом взаимосвязи здоровья человека, животных и окружающей среды имеет важное значение для решения сложных проблем, связанных с антибиотикорезистентностью. Поделитесь этой информацией с коллегами.

Приятного чтения!



Judy A. Mikovits PhD
@DrJudyAMikovits

Нет такой вещи, как болезнь Лайма.
Это всегда был и остается ВИЧ/СПИД,
вызванный инъекцией GP 120!
Лечение антибиотиками разрушает кишечный
микробиом, а следовательно — здоровье!

#truth #news #health #lymedisease #HIV
#AIDS #thursdaymorning #thursdayvibes
#ThursdayThoughts

**АНТИБИОТИКИ РАЗРУШАЮТ
КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ**

Dr Judy Alikovits

201 тыс. подписчиков, 4,1 тыс. просмотров



Mauricio Gonzalez MD.
@DrMauricioGon

Употребление в пищу фруктов и
овощей разных цветов снижает
воспалительную нагрузку в
кишечнике, способствует росту
полезных бактерий и увеличивает
выработку слизи как кишечного
барьера. Больше салатов,
меньше драмы.

▶ 4370

ПИТАНИЕ И МИКРОБИОТА

д-р Маурисио Гонсалес

1,1 тыс. лайков, 13 комментариев, 69
закладок, 28 репостов



**3 ТИПА МИФОВ О ЗДОРОВЬЕ
КИШЕЧНИКА**

BBC Brasil

73 тыс. лайков



Д-р Джозеф Несме (Joseph Nesme)

Доцент кафедры микробиологии биологического факультета Копенгагенского университета, Дания

Кишечный микробиом и резистентность к противомикробным препаратам

Устойчивость к антибиотикам — древний и распространенный феномен. Резистом окружающей среды напоминает большое хранилище генов резистентности, подпитывающее тихую пандемию антибиотикорезистентности.

Горизонтальный перенос генов, динамика популяций и совместный отбор ускоряют появление и распространение резистома. К 2050 году более 10 миллионов смертей ежегодно будут вызваны устойчивостью к антибиотикам.

В раннем возрасте кишечный микробиом склонен к дисбиозу, что может способствовать увеличению количества и разнообразия кишечного резистома у младенцев. Принятие подхода единого здоровья с учетом взаимосвязи здоровья человека, животных и окружающей среды имеет важное значение для решения сложных проблем, связанных с антибиотикорезистентностью».

пул генов существовал еще до начала клинического использования антибиотиков и объясняет быстрое появление патогенов. Нынешний кризис антибиотиков является эволюционным событием, а стратегии его преодоления должны учитывать микробную экологию. Проблема заключается в быстром приобретении резистентности еще недавно чувствительными патогенами, что ведет к неудачам терапии, особенно на фоне очень ограниченного поступления новых противомикробных препаратов на рынок [3].

Механизмы появления и распространения резистома

Резистомом называют весь набор генов, кодирующих связанные с АР белки, или белки, потенциально способные эволюционировать в мощные инструменты АР [4] (**рисунок 1**). Он включает известные гены АР у патогенных (проблемные) и антибиотик-продуцирующих организмов (например, *Streptomyces spp.*, производящий стрептомицин), ассоциированные гены резистентности [5], скрытые гены АР (т. е. гены, способные обеспечить резистентность в определенных условиях, например, эффлюксные насосы или порины), предшественники генов АР, кодирующие белки с минимальным уровнем аффинности или резистентности к антибиотическим соединениям.

“

Примечательно, что большая часть этих генов имеет гомологичные последовательности, что может указывать на их общее эволюционное происхождение.

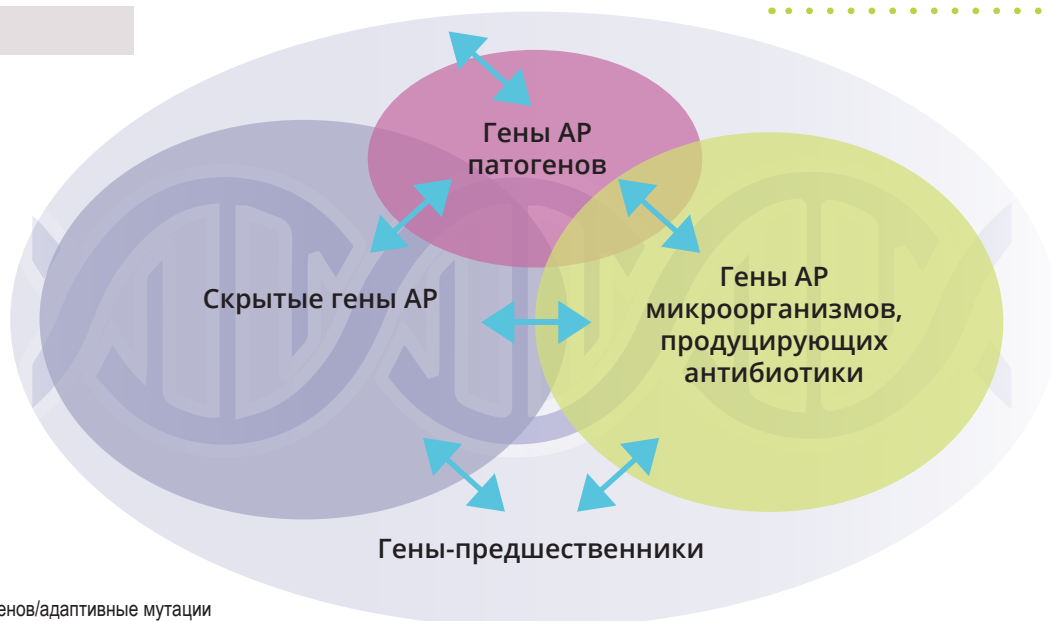
Важно отметить, что понятие резистома не означает «функциональную и клинически значимую АР». Гены резистома могут переходить между различными состояниями, описанными выше, посредством горизонтального переноса генов (ГПГ), точечных мутаций или рекомбинации, которые приводят к появлению новых хозяев или генетического контекста, в котором создаются условия для реализации клинически значимого фенотипа АР. Таким образом, гены резистентности

Устойчивость к антибиотикам в окружающей среде: давняя проблема

Антибиотикорезистентность (АР) — древний и распространенный феномен, существовавший задолго до начала использования антибиотиков в качестве лекарственных средств. Окружающая среда служит огромным резервуаром генов антибиотикорезистентности, где различные микробные сообщества имеют свои механизмы резистентности. Феномен АР можно обнаружить в различных условиях окружающей среды, включая почву, воду, растений, животных и даже в арктической вечной мерзлоте возрастом 30 000 лет [1, 2]. Экологическая роль молекул антибиотиков и связанной с ними резистентности в природных условиях не до конца изучена, однако неоспорим тот факт, что легкодоступный



фото: Shutterstock.



↔ Горизонтальный перенос генов/адаптивные мутации

сами по себе не являются проблемой, поскольку зависят от хозяина и генетического контекста, однако все гены резистома представляют потенциальную угрозу и риски для здоровья населения. Обнаружение гена резистентности к клинически значимой молекуле в мобильном элементе патогена человека является серьезным риском, однако наличие того же гена или его близких гомологов, не связанных с мобильными генетическими элементами, у непатогенной почвенной бактерии ассоциируется с очень низким риском АР. Поэтому определение степени риска АР в исследованиях резистома имеет первостепенное значение.

Горизонтальный перенос генов (ГПГ) является важнейшим механизмом быстрого распространения генов АР среди бактерий, даже не родственных друг другу. Например, *Bacteroides spp.*, преобладающая в кишечной микробиоте человека, обладает геном устойчивости к макролидам *ermB*, идентичным обнаруженным в нескольких изолятах *Clostridium perfringens*, *Streptococcus pneumoniae* и *Enterococcus faecalis* из различных географических регионов, что указывает на генетическую связь между *Bacteroides* и некоторыми грамположительными бактериями, которые не распространены в кишечнике человека [6]. Генетические элементы, такие как плазмиды, облегчают передачу генов резистентности между различными видами микроорганизмов [7].

ГПГ позволяет распространять гены в различных средах и популяциях бактерий, способствуя общей распространенности и разнообразию АР.

Совместный отбор является еще одним значимым фактором распространения АР. Использование неантибиотических соединений, таких как тяжелые металлы и биоциды, помогает отбору генов АР благодаря избирательному давлению на микробные популяции, совместному приобретению резистентности (появление различных факторов резистентности в одном генетическом элементе) или перекрестной резистентности (появление общего фактора устойчивости к антибиотикам и металлам) [8]. Воздействие природных антимикробных соединений, например, продуцируемых конкурирующими микроорганизмами, или любых ко-селективных молекул может стимулировать отбор резистентных штаммов [9]. Присутствие в окружающей среде антибиотиков, как природных, так и производимых человеком, также способствует селективному давлению на резистентность. Кроме того, использование антибиотиков в сельском хозяйстве и ветеринарной практике может привести к попаданию их в окружающую среду, способствуя появлению и распространению генов АР [10].

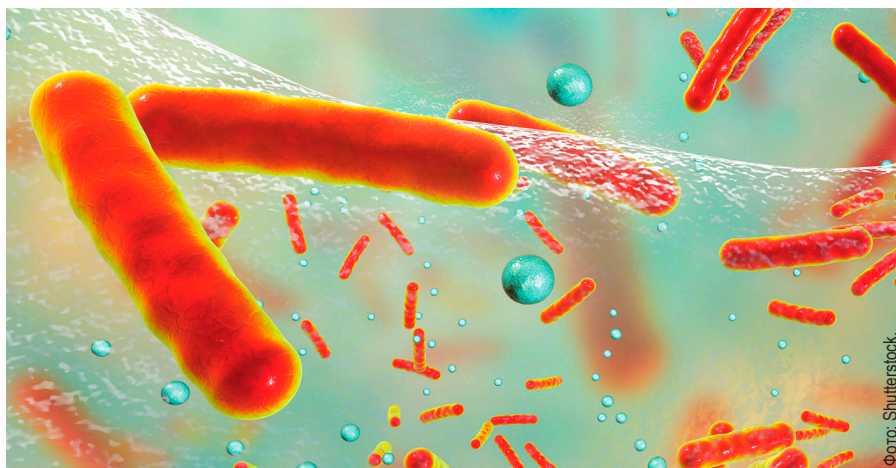
Понимание барьеров и тенденций передачи генетических векторов, несущих гены резистентности, имеет решающее значение для разработки эко-эволюционных стратегий, направленных на ограничение распространения АР в клинических условиях в целом и у детей - в частности.

Дисбиоз и кишечный резистом у младенцев: тонкий баланс

Разнообразие экологического резервуара генов АР и возможности их передачи представляют угрозу для кишечного микробиома человека в раннем возрасте. Такие стратегии, как улучшение очистки сточных вод, ответственное использование антибиотиков в сельском хозяйстве и ветеринарии, а также снижение загрязнения окружающей среды антибиотиками и антибиотикорезистентными бактериями могут помочь в борьбе с распространением АР [11]. Кроме того, наблюдение за экологическими резервуарами может дать ценную информацию о возникновении и сохранении АР, а также послужить основой для мероприятий в области общественного здравоохранения.

- Принятие подхода «Единого здоровья», с учетом взаимосвязи здоровья человека, животных и окружающей среды, имеет важное значение для решения сложных проблем, связанных с антибиотикорезистентностью».

После рождения наш кишечник быстро колонизируется микроорганизмами, полученными от матери и из окружающей среды. Именно в первые годы жизни изменения микробиома — более резкие и медленнее восстанавливаются по сравнению с более стабильным



содержание в кишечнике и в окружающей среде [8, 15]. Другим неожиданным результатом было четкое разделение когорты участников на две группы по профилю резистомы. Первая группа характеризовалась более высоким разнообразием генов АР и относительным преобладанием *Escherichia coli* в качестве основного переносчика генов АР (рисунки 1 и 2). Это согласуется с предыдущими наблюдениями, что Enterobacteriaceae преобладают в раннем возрасте, но затем их популяция быстро уменьшается по мере роста колонизации кишечника представителями *Bacteroidetes*. Задержка этих процессов у некоторых детей может быть связана с рядом факторов, таких как применение антибиотиков, способ родоразрешения, условия проживания (город или село). В результате происходит задержка сокращения популяции *Escherichia coli* и увеличение резистомы в возрасте 1 года. Это подтверждается наблюдением, что более высокое содержание генов АР связано с более низкими показателями зрелости кишечного микробиома с точки зрения соотношений отдельных таксонов в том или ином возрасте [16].

“

Лечение антибиотиками во время беременности и на первом году жизни, конечно, оказывало значительное влияние на объем кишечного резистомы у младенцев. Удалось проследить четкую тенденцию между временем (более или менее 6 месяцев) с момента получения последнего курса антибиотиков и обилием генов АР в кишечнике у детей.

Это указывает на некоторую пластичность микробиома в раннем возрасте, который потенциально может быть улучшен с помощью целенаправленного вмешательства, например, с помощью про- или пребиотиков. Эта гипотеза еще нуждается в проверке. Однако в когортном масштабе наибольшие различия в распространенности генов АР касались антибиотиков, никогда не назначавшихся детям, т. е. увеличение резистомы кишечника зависит от перинатальных и экологических факторов, помимо антибиотикотерапии. Еще одно наблюдение, касающееся связей между окружающей средой и резистомой, в том числе кишечника, заключалось в том, что дети из городских районов имели значительно больше генов АР, чем их сельские сверстники. Существует множество потенциальных искажающих факторов, которые могут объяснить этот факт, однако нельзя спорить с тем, что окружающая среда вносит большой вклад в развитие микробиома на ранних этапах жизни.

микробиомом кишечника здорового взрослого человека. Поэтому новорожденные и младенцы более подвержены нарушениям со стороны микробных сообществ, известным как дисбиоз. В течение этого периода многие факторы могут влиять, в том числе негативно, на созревание кишечника, что потенциально может иметь долгосрочные последствия для здоровья [12]. Исследования на мышах показали, что в этом критическом периоде развития, не столько прямое воздействие молекул антибиотиков, сколько изменение состава кишечной микробиоты вызывает неблагоприятные метаболические последствия, например, ожирение [13].

Обнаружение резистомы в кишечнике младенцев: результаты крупного когортного исследования

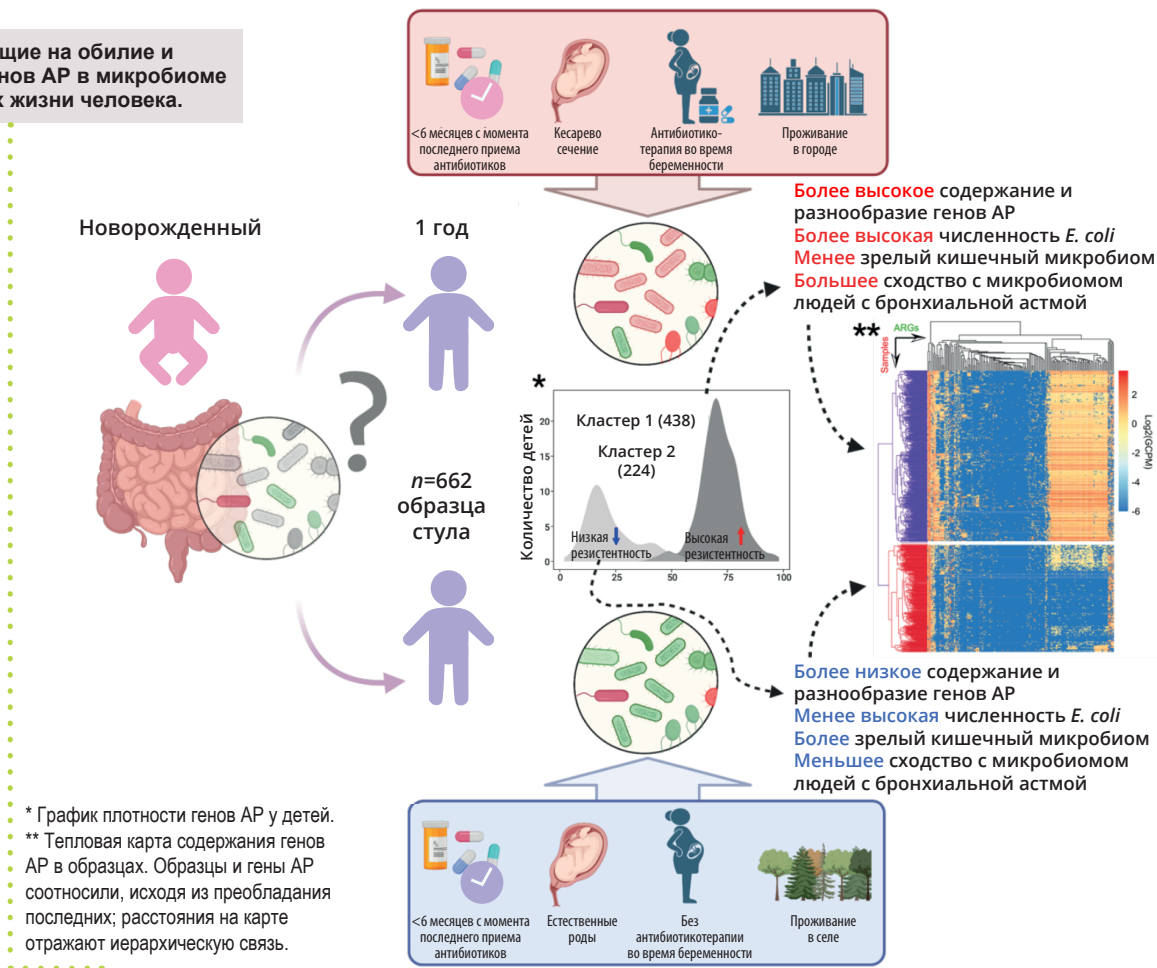
В то время как АР является проблемой в любом возрасте, созревание кишечного микробиома в раннем возрасте представляет собой окно возможностей для уменьшения резервуара генов АР в кишечнике. Поэтому важно выявить различные факторы, увеличивающие или уменьшающие количество генов АР, которые могут передаваться инфекционным патогенам и приводить к неэффективности антибиотикотерапии на протяжении всей жизни. Изучение резистомы кишечника у человека основано на целостном подходе, учитывающем присутствие видов и функциональный потенциал их геномов, включая резистом. Ученые выделяют ДНК из окружающей среды косвенным путем (например, из фекалий), а затем используют метод неизбирательного высокопроизводительного секвенирования (метод дробовика). Примерно 80% видов бактерий кишечника человека, обнаруженных

с помощью молекулярных инструментов, не поддаются культивированию, особенно облигатные анаэробы. Вероятно, многие микробы организованы в многовидовые сообщества с общими метаболическими путями, что делает выделение чистого штамма трудным или невозможным. Однако с помощью вычислительных методов можно реконструировать квазиполные геномы из метаженомов и связать определенные гены с конкретными видами или даже штаммами бактерий. В недавнем исследовании ученые проанализировали образцы кала 662 детей, за которыми наблюдали от рождения до 7 лет [14]. Цель исследования заключалась в оценке резистомы в возрасте 1 года и выявлении перинатальных и экологических факторов, ассоциированных с качественными и количественными характеристиками генов АР. С помощью секвенирования методом дробовика авторы изучили образцы, полученные у 662 детей в возрасте 1 года, для выявления генов АР и соответствующих бактериальных таксонов (рисунки 1 и 2). Используя большой набор данных, удалось проследить геномно-метагеномные ассоциации (MAG) и таксономически соотносить геномы конкретных микроорганизмов с генами АР.

Первой находкой оказалось то, что все дети имели минимум один ген множественной лекарственной устойчивости в своем кишечнике. Это значит, что даже при отсутствии лечения антибиотиками в организме человека существует резидентный резистом, ассоциированный с кишечным микробиомом. Далее оказалось, что большая часть генов множественной лекарственной устойчивости кодирует эффлюксные насосы. Эти белки являются нормальным компонентом каждой бактериальной клетки. Некоторые из них могут вызывать АР и сильно подвержены перекрестному отбору, например, в условиях воздействия тяжелых металлов или биоцидов, что потенциально объясняет их высокое

РИСУНОК • 2

Факторы, влияющие на обилие и разнообразие генов АР в микробиоме на ранних этапах жизни человека.



Можно предположить, что городская жизнь связана с меньшим контактом с внешним миром и уменьшением

разнообразия микробиома, или что тип жилья (частный дом или квартира) влияет на его внутренний микробиом (как видно

на примере постельной пыли).

Заключение

Устойчивость к антибиотикам — древний и распространенный феномен. Резистом окружающей среды напоминает большое хранилище потенциальных генов резистентности. Такие механизмы, как горизонтальный перенос генов, сложная динамика популяции и совместный отбор значительно ускоряют эволюцию и распространение резистента, переводя ранее чувствительные патогены в разряд антибиотикорезистентных. Кишечный микробиом человека в ранней фазе своего развития подвержен дисбиозу и потенциальной инвазии, селекции и совместному отбору бактерий, несущих гены резистентности, что может иметь долгосрочные последствия для здоровья. Предсказать их связь с будущими неудачами антибиотикотерапии заранее невозможно. Чтобы подробно изучить динамику развития кишечного микробиома и наиболее вероятные пути горизонтального переноса генов АР необходимы долгосрочные мультиомные исследования с высокой частотой взятия и анализа образцов. Ожидается, что на основе полученных данных удастся разработать стратегии профилактики образования генов АР уже в раннем возрасте и ограничить их передачу возможным патогенам. Это позволит уменьшить бремя резистентности к противомикробным препаратам и улучшить здоровье людей во всем мире, благодаря сохранению эффективности некоторых антибиотиков, доступных для борьбы с инфекционными заболеваниями.

Источники

1. Nesme J, Cécillon S, Delmont TO, et al. Large-scale metagenomic-based study of antibiotic resistance in the environment. *Curr Biol* 2014; 24: 1096-100.
2. D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477: 457-61.
3. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot* 2016; 69: 73-88.
4. Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 175-86.
5. Benveniste R, Davies J. Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 2276-80.
6. Shoemaker NB, Vlamakis H, Hayes K, et al. Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 561-8.
7. Martínez JL, Coque TM, Baquero F. Prioritizing risks of antibiotic resistance genes in all metagenomes. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 396.
8. Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol* 2006; 14: 176-82.
9. Wencewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol* 2019; 431: 3370-99.
10. Knapp CW, Dolfin J, Ehler PA, et al. Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940. *Environ Sci Technol* 2010; 44: 580-7.
11. Wolters B, Hauschild K, Blau K, et al. Biosolids for safe land application: does wastewater treatment plant size matters when considering antibiotics, pollutants, microbiome, mobile genetic elements and associated resistance genes? *Environ Microbiol* 2022; 24: 1573-89.
12. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, et al. Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for future health. *Gut Microbes* 2015; 6: 321-5.
13. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014; 158: 705-21.
14. Li X, Stokholm J, Brejnrod A, et al. The infant gut resistome associates with *E. coli*, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition. *Cell Host Microbe* 2021; 29: 975-87.e4.
15. Mulder I, Siemens J, Sentek V, et al. Quaternary ammonium compounds in soil: implications for antibiotic resistance development. *Rev Environ Sci Bio/Technology* 2018; 17: 159-85.
16. Subramanian S, Huq S, Yatsunenko T, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature* 2014; 510: 417-21.



Проф. Гарри Сокол (Harry Sokol)

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



фото: Shutterstock.

3-ИУК (индол-3-уксусная кислота), продуцируемая микробиотой, влияет на эффективность химиотерапии при раке поджелудочной железы

Комментарии к статье Tintelnot et al. Nature 2023 [1]

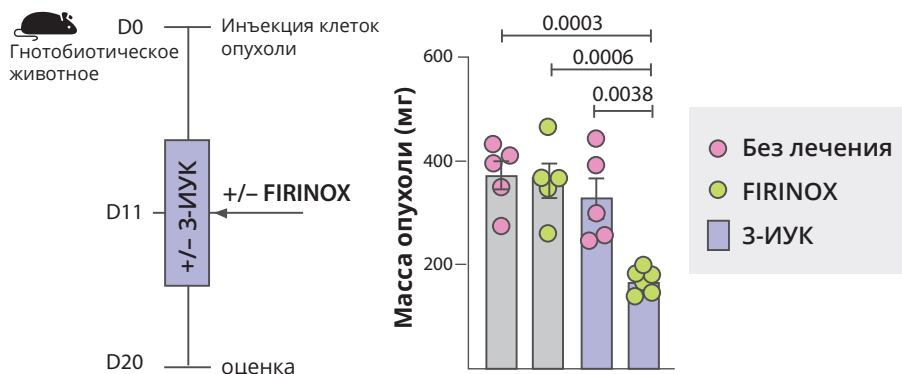
Ожидается, что к 2040 году протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАПЖ) станет вторым наиболее летальным онкологическим заболеванием из-за высокой частоты метастазирования и ограниченного ответа на лечение. Менее половины пациентов с ПАПЖ отвечают на первичное лечение, и только генетические нарушения не могут в достаточной степени объяснить различия в ответах. Питание является одним из факторов, который может влиять на ответ на лечение, но его роль при ПАПЖ неясна. Авторы исследования, используя метагеномное секвенирование методом дробовика и метаболический скрининг, показали, что уровень метаболита триптофана, индол-3-уксусной кислоты (3-ИУК), продуцируемой микробиотой, более высокий у пациентов, отвечающих на лечение. Трансплантация фекальной микробиоты, изменение потребления триптофана с пищей и прием 3-ИУК повышают эффективность химиотерапии в мышиной модели человеческой ПАПЖ. Используя метод экспериментального модулирования функциональной активности, авторы показали, что эффективность 3-ИУК и химиотерапии зависит от присутствия миелопероксидазы (МПО) нейтрофилов. МПО окисляет 3-ИУК, которая в сочетании с химиотерапией снижает экспрессию ферментов глутатионпероксидазы 3 и глутатионпероксидазы 7, инактивирующих активные формы кислорода (АФК). Все это приводит к накоплению АФК и подавлению аутофагии в раковых клетках, что нарушает их метаболическую активность и, в конечном итоге, пролиферацию. У человека авторы наблюдали значимую корреляцию между уровнями 3-ИУК и эффективностью терапии в двух независимых когортах пациентов с ПАПЖ. Таким образом, авторы идентифицировали метаболит, продуцируемый микробиотой, подходящий для использования в клинической практике у пациентов с ПАПЖ, и показали возможность использования коррекции питания при лечении онкологических больных.

Что мы уже знаем?

... Полихимиотерапия с использованием 5-фторурацила (5-ФУ), иринотекана и оксалиплатина в комбинации с фолиновой кислотой (FOLFIRINOX) или гемцитабином и наб-паклитакселом (GnP) считается стандартом лечения пациентов с метастатической ПАПЖ (мПАПЖ). Однако, менее половины пациентов реагируют на такую терапию, остальные (пациенты без ответа, ПБО) продолжают страдать от боли и умирают в течение нескольких недель. Генетические изменения в ПАПЖ плохо объясняют различия между пациентами с ответом на терапию (пациенты с ответом, ПСО) и ПБО, поэтому возникла гипотеза, что на эффективность химиотерапии могут влиять другие факторы, в том числе кишечная микробиота. Соответственно, необходим поиск таких факторов, способных объяснить различия между ПСО и ПБО, для разработки новых концепций будущей терапии. Показано, что кишечная микробиота изменяет ответ на иммунотерапию у пациентов с меланомой, который можно модулировать с помощью диеты [2, 3]. У редких пациентов с длительным периодом выживания и локализованной формой ПАПЖ бактерии могут переходить из кишечника в опухоль и, таким образом, контролировать противоопухолевый иммунный ответ. Пока что большинство пациентов с агрессивной мПАПЖ, устойчивой к иммунотерапии, получают полихимиотерапию, и в настоящее время неясно, влияют ли и каким образом микробиота или особенности питания на ее эффективность [4].

▼ РИСУНОК 1 Эффекты 3-ИУК.

Гнотобиотические мыши, которым ввели клетки рака поджелудочной железы, получали препараты схемы FIRINOX с добавлением или без добавления (+/-) 3-ИУК. На 20 день эксперимента оценивали массу опухоли (n = 5 или 6). Каждый символ = 1 мышь. Представлены результаты одного из трех независимых экспериментов. Планки погрешностей = стандартная ошибка среднего. Значения P определяли с помощью MANOVA.



Ключевые моменты

- Кишечная микробиота отличается у пациентов с ПАПЖ, которые отвечают или не отвечают на химиотерапию
- Метаболит триптофана 3-ИУК, продуцируемый микробиотой, содержится в большем количестве у пациентов с ответом
- 3-ИУК повышает эффективность химиотерапии за счет увеличения выработки АФК нейтрофилами и подавления аутофагии в раковых клетках

Что главное в этом исследовании?

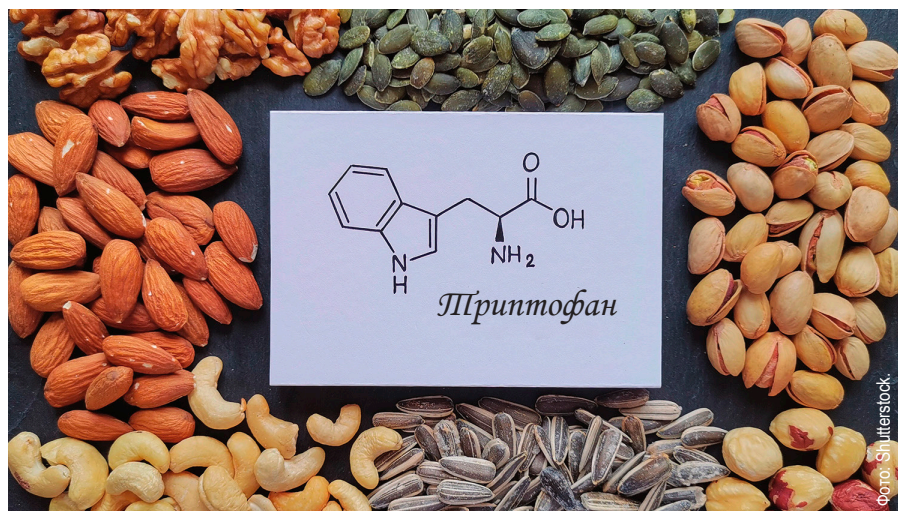
... Анализ микробиоты 30 пациентов с мПАПЖ выявил различия между ПСО и ПБО. Перенос микробиоты от ПСО мышам с опухолями поджелудочной железы уменьшал размер опухолей после химиотерапии. Метаболит триптофана 3-ИУК содержался в большем количестве у ПСО и мышей с микробиотой от ПСО, что потенциально могло способствовать лучшему ответу на химиотерапию. Введение 3-ИУК повышало эффективность химиотерапии у мышей (рисунки 1). Результаты анализа иммунных клеток показали увеличение количества CD8+ Т-клеток и уменьшение содержания нейтрофилов у мышей с микробиотой, ассоциирующей с хорошим ответом на химиотерапию. 3-ИУК влияла на МПО нейтрофилов, тем самым снижая их выживаемость. Комбинация 3-ИУК и химиотерапии снижала количество нейтрофилов и ингибировала рост опухоли, при этом МПО играла решающую роль. Предполагается, что МПО индуцирует выработку АФК, что приводит к гибели клеток во время химиотерапии. Эксперименты *in vitro* показали, что 3-ИУК повышает уровни АФК. Этот эффект был подтвержден *in vivo*, где ингибирование АФК N-ацетилцистеином снижало эффективность FIRINOX у мышей с высокими уровнями 3-ИУК. Затем авторы показали, что эффект 3-ИУК был связан со снижением уровня аутофагии. Высокие концентрации 3-ИУК в сыворотке коррелировали со снижением количества нейтрофилов и улучшением выживаемости в двух когортах пациентов.

Каковы практические последствия?

... Кишечная микробиота влияет на ответ на химиотерапию. Механизмы, изученные в этом исследовании, указывают на роль микробных метаболитов, особенно метаболитов триптофана. Среди них, 3-ИУК является не только прогностическим маркером ответа на химиотерапию при ПАПЖ, но также может выступать в качестве дополнения к основной терапии.

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ]

Кишечная микробиота влияет на ответ на химиотерапию при ПАПЖ. Один из ее метаболитов, 3-ИУК, является предиктором хорошего ответа на химиотерапию и усиливает эффект, индуцируя накопление АФК и уменьшая аутофагию в раковых клетках.



Источники

1. Tintinot J, Xu Y, Lesker TR, et al. Microbiota-derived 3-IAA influences chemotherapy efficacy in pancreatic cancer. *Nature* 2023 ; 615 : 168-74.
2. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021 ; 371 : 602-9.
3. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science* 2021 ; 374 : 1632-40.
4. Thomas RM, Jobin, C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 17 : 53-64.



Проф. Эммануэль Мас (Emmanuel Mas)

Отделение гастроэнтерологии и нутрициологии, Детская больница, Тулуза, Франция



фото: Shutterstock.

Холестаз нарушает развитие кишечной микробиоты и активность гидролазы солей желчных кислот у недоношенных новорожденных

Комментарий к оригинальной статье Lynch LE et al. *Gut Microbes* [1]

Холестаз представляет собой нарушение оттока желчи из печени в кишечник. У новорожденных холестаз замедляет рост и может прогрессировать до печеночной недостаточности и смерти. Для нормального оттока желчи требуется интактная ось печень — кишечник — микробиом, благодаря чему первичные желчные кислоты, образовавшиеся в печени, превращаются во вторичные желчные кислоты. Микробный фермент гидролаза солей желчных кислот (ГСЖК) отвечает за первый этап, отщепляя (деконъюгируя) глицин и таурин от молекул первичных желчных кислот. Холестаз у новорожденных часто лечат с помощью мощного желчегонного средства урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), хотя взаимодействия между УДХК, кишечными микробами и другими желчными кислотами плохо изучены.

В рамках этого исследования было изучено 124 образца стула от 24 недоношенных детей с целью найти новые ассоциации между изомерами желчных кислот, активностью ГСЖК и траекториями роста новорожденных. Полученные данные подчеркивают, что деконъюгация желчных кислот является важнейшей микробной функцией, которая приобретает значение в ранние сроки после рождения и нарушается при холестазе.

витаминов. При холестазе наблюдается уменьшение содержания желчных кислот в кишечнике, а также нарушения соотношения различных желчных кислот. Первичные желчные кислоты образуются из холестерина и подвергаются конъюгации в печени. В результате их взаимодействия с кишечной микробиотой под действием микробного фермента, гидролазы солей желчных кислот (ГСЖК), образуются вторичные желчные кислоты.

Желчные кислоты и кишечная микробиота влияют на рост и развитие недоношенных детей. Авторы изучили влияние холестаза на развитие микробиоты кишечника и деконъюгацию желчных кислот у очень недоношенных новорожденных.

Что главное в этом исследовании?

... В исследование вошли 24 недоношенных новорожденных (холестаз — 12, контроль — 12), родившихся на $27,2 \pm 1,8$ неделе, со средней массой тела при рождении $946 \pm 249,6$ г. Средний пиковый уровень конъюгированного билирубина составил 7,0 мг/дл. Различия между двумя группами с точки зрения течения беременности, способа родоразрешения и применения антибиотиков отсутствовали.

Образцы кала собирали в течение шести недель после рождения. Результаты секвенирования (методом дробовика) показали увеличение альфа-разнообразия в течение первых месяцев жизни у детей из контрольной группы. Самыми распространенными филами были *Proteobacteria* и *Firmicutes*. *Staphylococcus* был преобладающим родом на момент рождения, затем его численность уменьшалась, в то время как преобладание *Klebsiella* постепенно

Что мы уже знаем?

... Недоношенные дети, родившиеся до 37 недели, имеют больший риск развития холестаза. Холестаз (т. е. нарушение оттока желчи) чаще возникает при наличии определенных факторов риска, таких как недоношенность, низкий вес при рождении и парентеральное питание. В отсутствие других причин такое состояние называют транзиторным неонатальным холестазом. Для лечения холестаза часто применяют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК).

Желчные кислоты необходимы для всасывания липидов и жирорастворимых

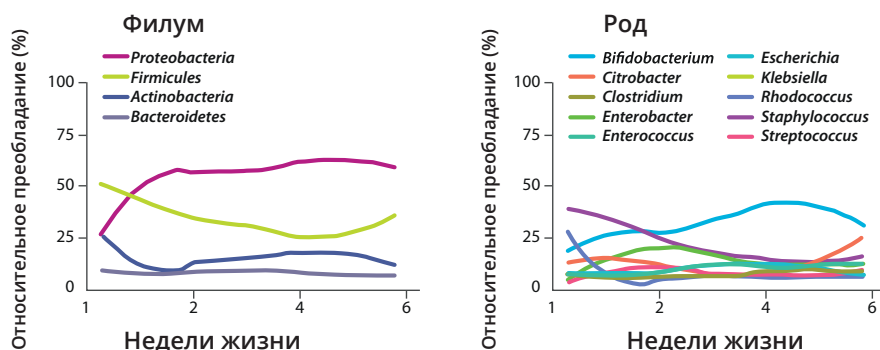


фото: Shutterstock.

Ключевые моменты

- Холестаз у очень недоношенных детей нарушает развитие кишечной микробиоты, при этом уменьшение деконъюгации первичных желчных кислот в кишечнике ассоциируется с замедленным ростом

РИСУНОК 1 Развитие кишечной микробиоты у очень недоношенных детей без холестаза.



нарастало (рисунки 1). При рассмотрении в динамике, больше всего увеличивалась относительная численность *Clostridium perfringens*, демонстрируя связь с постменструальным возрастом (ПМВ = возраст после рождения + неделя рождения) ($p = 0,01$). Согласно результатам метагеномного анализа, основным метаболическим путем в зрелом стуле (ПМВ 32-40 недель) по сравнению с менее зрелым стулом (ПМВ 25-28 недель) был биосинтез вторичных желчных кислот.

В контрольной группе основным фактором, который ассоциировался с составом кишечной микробиоты, был ПМВ, чего не наблюдалось у недоношенных детей с холестазом. На момент ПМВ 32-40 недель биосинтез вторичных желчных кислот преобладал в стуле детей из контрольной группы по сравнению с группой холестаза ($p = 0,04$). У последних также наблюдалось снижение относительного преобладания гена ГЖС ($p = 0,04$) и *Clostridium perfringens* ($p = 0,0008$) на 55% (рисунки 2).

Результаты анализа профиля фекальных

желчных кислот с помощью масс-спектрометрии показали увеличение доли неконъюгированных желчных кислот с 4% на 25-28 неделе ПМВ до 98% на 32-40 неделе ПМВ в контрольной группе. У детей с холестазом этот показатель составил только 46%. Следует отметить, что некоторые изомеры могут иметь прогностическую ценность, поскольку их уровень увеличивается до начала холестаза.

Концентрация УДХК, применяемой у пяти из 12 недоношенных новорожденных, в фекалиях была в 522 раза выше по сравнению с таковой у остальных семи новорожденных. Применение УДХК ассоциировалось с увеличением относительного преобладания Firmicutes, уменьшением — Proteobacteria ($p < 0,05$), а также ростом числа представителей вида *Clostridium perfringens*.

У недоношенных новорожденных с содержанием гена ГСЖК в кале $>0,005\%$ на 32-40 неделе ПМВ прирост длины и массы тела был в 1,2 раза выше по сравнению с теми, у кого этот

показатель составлял $<0,005\%$. Дети с содержанием холевой кислоты в кале $>30\%$ имели лучшую динамику увеличения длины (14%), массы (18%) тела и окружности головы (15,8%) ($p < 0,05$).

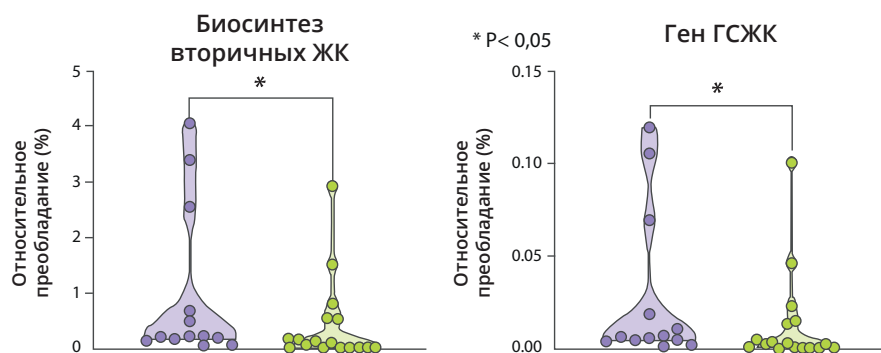
Каковы практические последствия?

... Это исследование раскрывает патофизиологические механизмы, нарушающие функционирование оси печень — кишечник — микробиом во время холестаза, демонстрируя возможности коррекции энтерогепатического цикла с помощью ГСЖК-содержащих пробиотиков или лекарственных препаратов.

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ]

У очень недоношенных новорожденных холестаз нарушает развитие кишечной микробиоты, уменьшая колонизацию *Clostridium perfringens* и способность синтезировать вторичные желчные кислоты. Напротив, увеличение содержания ряда желчных кислот под действием ГСЖК ассоциируется с улучшением роста новорожденных.

РИСУНОК 2 Нарушение синтеза вторичных желчных кислот при холестазе.



ЖК, желчные кислоты; ГСЖК, гидролаза солей желчных кислот

Источники

• 1. Lynch LE, Hair AB, Soni KG, et al. Cholestasis impairs gut microbiota development and bile salt hydrolase activity in preterm neonates. *Gut Microbes* 2023; 15: 2183690.



Международный проект Microbiota Observatory

ПРОВЕДЕН МИКРОБИОТА ИНСТИТУТОМ
БИОКОДЕКС И КОМПАНИЕЙ IPSOS

1-е издание



Общий уровень знаний о пользе микробиоты для здоровья в мире все еще недостаточно высок

Насколько хорошо люди в вашей стране осведомлены о роли микробиоты? Что они знают о том, как заботиться о своей микробиоте?

Какую роль играют медицинские работники в информировании пациентов? Чтобы ответить на эти вопросы, Микробиота Институт Биокодекс предложил компании Ipsos провести крупный международный опрос в рамках Международного проекта «Microbiota Observatory».

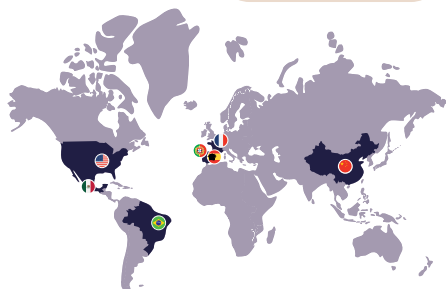
В опросе приняли участие 6500 человек из 7 стран¹. Опрос проводился с 21 марта по 7 апреля 2023 года. Результаты были представлены 27 июня, во Всемирный день микробиома.

6 500

человек из

7

стран¹



¹ Франция, Португалия, Испания, США, Бразилия, Мексика и Китай. Для каждой страны выборка опрошенных была репрезентативной для населения в возрасте 18 лет и старше с точки зрения пола, возраста, профессии, региона и проживания в городской местности.

> Очень смутное представление о понятии «микробиота»

Знания о микробиоте оказались довольно низкими: лишь 1 из 5 человек сообщил, что точно знает значение термина микробиота (21%), тогда как остальные указали, что где-то слышали этот термин (43%). Более 1 из 3 человек никогда не слышали этого слова (36%). **Поверхностный уровень знаний.** Немного больше половины (53%) людей слышали о кишечной микробиоте (лишь 24% из них точно знают, что это такое), однако другие типы микробиоты гораздо менее известны: о микробиоте влагалища слышали 45% опрошенных (только 18% точно знают, что это такое), о микробиоте полости рта — 43% (17% знают, что это такое), о микробиоте кожи — 40% (15% знают, что это такое). Хуже всего дела обстоят с микробиотой мочевыводящих (только 14% точно знают, что это такое), дыхательных путей (13% точно знают, что это такое) и ЛОР-органов (11% точно знают, что это такое).

> Слабые знания о роли и важности микробиоты

Примерно 3 из 4 опрошенных знают, что дисбаланс микробиоты может иметь серьезные последствия для здоровья (75%), питание значительно влияет на баланс микробиоты (74%) и что микробиота играет значимую роль в механизмах иммунной защиты (72%). **В остальном знания довольно низки.** Более 1 из 3 человек не знают, что антибиотики влияют на микробиоту (34%). Почти каждый второй не знает, что микробиота состоит из бактерий, грибов и вирусов (46%) и что они помогают кишечнику доставлять важную информацию о здоровье в головной мозг (47%). Каждый второй считает, что дисбаланс и нарушение функционирования микробиоты практически не поддается коррекции (47%). Наконец, подавляющее большинство опрошенных (75%) не знали, что такие заболевания, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и аутизм, могут быть связаны с микробиотой.



1 из 5 человек
знает, что означает
слово микробиота (21%)

24%

точно знают, что такое кишечная микробиота



1 из 3 человек
был проинформирован
медицинским работником о том,
что антибиотики могут нарушать
баланс микробиоты (33%)

> Уровень знаний растет?

Сегодня более 1 из 2 человек (57%) говорят, что уже изменили свой образ жизни, чтобы улучшить баланс микробиоты. **Это замечательный результат, но не стоит останавливаться на достигнутом. Во-первых, только 1 из 7 человек говорит, что изменил свой образ жизни «сильно» (15%), тогда как большинство (42%) сообщает о «незначительных» изменениях.** Во-вторых, 43% опрошенных заявили, что не придерживаются какого-либо конкретного поведения. Результаты опроса в рамках Международного проекта «Microbiota Observatory» показывают, что в этой области еще многое предстоит сделать.

> Информация от медицинских работников может изменить правила игры!

Менее 1 из 2 пациентов сообщили, что когда-либо получали информацию от врача о том, как поддерживать сбалансированную микробиоту (44%; 19% получали эту информацию несколько раз), или врач назначал им пробиотики или пребиотики (46%; 21% получали такие назначения несколько раз). Меньше половины (42%) опрошенных утверждают, что врач когда-либо информировал их о

важной роли хорошо сбалансированной микробиоты. Наконец, только 1 из 3 участников врач когда-либо объяснял, что такое микробиота и для чего она нужна (37%, только 15% получали такую информацию несколько раз).

Врачи, назначающие антибиотики, недостаточно информируют пациентов о рисках такого лечения с точки зрения дисбаланса микробиоты. Назначение антибиотиков — удобный случай предоставить пациенту важную информацию о микробиоте, но в большинстве случаев этого не происходит. Например, при назначении антибиотиков врачи редко сообщают пациентам об их негативном влиянии на микробиоту. Менее 1 из 2 пациентов (41%) отметили, что врач при назначении антибиотиков проинформировал их о возможных рисках для пищеварительной системы. Только 1 из 3 пациентов получил рекомендации, как минимизировать негативные эффекты антибиотиков в отношении микробиоты (34%) или был проинформирован, что антибиотики плохо влияют на баланс микробиоты (33%).

Опрос показал, что лишь после того, как пациентам давали всю информацию по этому вопросу (и неоднократно), их отношения с микробиотой значительно изменялись в лучшую сторону. **Более 9 из 10 человек (95%), повторно получивших информацию от**

медицинского работника, изменили свое поведение, чтобы поддерживать баланс микробиоты, по сравнению с 57% всех опрошенных. Таким образом, неоднократное получение информации от медицинского работника очень сильно влияет на уровень знаний и поведение людей.

Этот эксклюзивный опрос выявил как общее непонимание того, как микробиота влияет на наше здоровье, так и важную роль медицинских работников в передаче соответствующих знаний.



1 из 2 пациентов
сообщил, что когда-либо получал от врача информацию, как сохранить сбалансированную микробиоту

95%

людей, неоднократно получивших информацию от медицинского работника, скорректировали свой образ жизни для ограничения риска развития дисбаланса микробиоты

по сравнению с

57%

всех опрошенных



Узнать все результаты





Д-р Тания Малер (Dr. Tania Mahler), MD

Эксперт в области детской гастроэнтерологии и питания, лечения хронической боли и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, применения медицинского гипноза при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта. Клинический консультант в детской университетской больнице королевы Фабии, Бельгия

ESPGHAN 55^й ЕЖЕГОДНЫЙ СЪЕЗД

Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания

ESPGHAN

МАЙ 2023 г.

Основные новости 55-го конгресса Espghan

Очередной съезд ESPGHAN (Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания), который состоялся в Вене в 2023 году, собрал 4300 участников со всего мира. После тяжелого периода пандемии Covid-19 это мероприятие стало источником вдохновения, поскольку участники смогли насладиться живыми выступлениями и личным общением, — более живым и продуктивным, чем виртуальное. Многие исследовательские группы сосредоточились на изучении микробиома кишечника у детей и представили интересные данные.

Влияние микробиома на здоровье и течение заболеваний давно не вызывает сомнений, теперь клиницисты и ученые ищут новые способы воздействия на микробиом или ранней диагностики болезней с помощью определенных микробных сигнатур. В этом обзоре освещены несколько важных и широко обсуждаемых тем.

Рекомендации по применению пробиотиков при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей

В феврале 2023 года специальная группа Espghan по кишечной микробиоте опубликовала рекомендации по использованию пробиотиков для лечения отдельных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей, основанные на данных систематических обзоров и/или метаанализов с использованием модифицированного процесса Delphi [1]. На заседании специальной группы по кишечной микробиоте и ее модификациям профессор Шаевска (Szajewska) представила результаты этой работы. Только несколько отдельных пробиотических штаммов доказали свою пользу в определенных условиях. В оригинальной статье [1] вы найдете полный обзор фактических рекомендаций.

ТФМ у подростков с рефрактерным СРК

Д-р Де Брейн (De Bruijn) из группы УМС в Амстердаме поделилась результатами высоко оцененной работы по исследованию эффективности ТФМ у подростков с рефрактерным СРК в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [2]. Ее выступление было увлекательным, но вызвало много вопросов от аудитории после демонстрации слайда с пациентом во время процедуры трансплантации кала. Насколько нам известно, имеется другое педиатрическое исследование по оценке ТФМ при вздутии живота, — еще одним частым симптомом нарушенного взаимодействия между кишечником и мозгом при СРК [3].

Хроническая боль при СРК может очень сильно влиять на жизнь детей и взрослых, заставляя пропускать школу или работу, снижая качество жизни. Это многофакторное заболевание, возникновение которого лучше всего объясняется биопсихосоциальной моделью. Один из важнейших факторов — дисбиоз кишечной микробиоты. Различные исследования с участием взрослых показали эффективность ТФМ [4].

В педиатрии нефармакологические методы лечения, такие как образование, гипноз, осознанность, более эффективны, чем лекарственные препараты [5].

Однако, избавиться от симптомов не удается примерно у 25% пациентов. Для коррекции дисбиоза при СРК изучают различные пре-, про- и синбиотики. Полученные результаты довольно разнообразны. Переход на диету FODMAP также может повлиять на микрофлору желудочно-кишечного тракта [5]. В определенных группах пациентов ТФМ, при отсутствии противопоказаний, может быть единственным способом эффективно восстановить здоровый микробиом желудочно-кишечного тракта. В исследовании De Bruijn и соавт. приняли участие 32 пациента в возрасте от 16 лет до 21 года с рефрактерным СРК. Одна группа получила аллогенные (от здорового донора), а вторая — аутологичные (собственные) фекалии. Процедуру выполняли через назогастральный зонд дважды: на исходном уровне и через 6 недель. Клиническую эффективность определяли как долю пациентов со снижением тяжести СРК более чем на 50 пунктов по специальной шкале (IBS-SSS). Через 12 недель и 6 месяцев после ТФМ оценивали состояние пациентов. На исходном уровне в обеих группах наблюдались сходные показатели шкалы IBS-SSS. После первой оценки статистически значимые различия отсутствовали, однако через 6 месяцев состояние пациентов после аллогенной ТФМ улучшилось на 60% по сравнению с 25% в группе аутологичной ТФМ ($p = 0,048$). Еще одним оцениваемым показателем было качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ). Общая оценка КЖСЗ на исходном уровне не различалась между группами, но значимо улучшилась после аллогенной ТФМ. Нежелательные явления отсутствовали. Аллогенная ТФМ выглядит многообещающим способом лечения рефрактерного СРК у молодых людей, но требует дополнительного изучения.

Микробиота и ВЗК

Группа гастроэнтерологов из Чехии

ТАБЛИЦА 1

Рекомендации рабочей группы по кишечной микробиоте Espghan по применению пробиотиков в лечении желудочно-кишечных заболеваний у детей

Заболевание	Название штамма	Суточная доза	Длительность лечения	Достоверность доказательств	Класс рекомендации
Острый гастроэнтерит					
	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG • <i>Saccharomyces boulardii</i> * • <i>Limosilactobacillus reuteri</i> DSM 17938 • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 19070-2 and <i>L. reuteri</i> DSM12246	≥10 ¹⁰ КОЕ/сут 250-750 мг/сут от 1×10 ⁸ до 4×10 ⁸ КОЕ 2×10 ¹⁰ КОЕ для каждого штамма	5-7 дней 5-7 дней 5 дней 5 дней	Низкая Низкая Очень низкая Очень низкая	Слабая Слабая Слабая Слабая
Профилактика у пациентов с высоким риском развития антибиотикоассоциированной диареи					
	• <i>Saccharomyces boulardii</i> *	≥5 млрд. КОЕ/сут	Одновременно с началом антибиотикотерапии	Умеренная	Сильная
	• <i>L. rhamnosus</i> GG	≥5 млрд. КОЕ/сут	Одновременно с началом антибиотикотерапии	Умеренная	Сильная
Профилактика внутрибольничной диареи					
	• <i>L. rhamnosus</i> GG	Минимум 10 ⁹ КОЕ/сут	На протяжении всей госпитализации	Умеренная	Слабая
Снижение риска возникновения некротизирующего энтероколита у недоношенных детей					
	• <i>L. rhamnosus</i> GG • <i>Bifidobacterium infantis</i> BB-02, <i>B. lactis</i> BB-12 и <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4	От 1×10 ⁹ КОЕ до 6×10 ⁹ КОЕ/сут 3-3,5×10 ⁸ КОЕ/сут для каждого штамма	Вариательно Вариательно	Низкая Низкая	Слабая Слабая
Увеличение частоты эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> в сочетании с соответствующей терапией					
	• <i>Saccharomyces boulardii</i> *			Очень низкая	Слабая
Детская колика					
	• <i>L. reuteri</i> DSM 17938 у детей на грудном вскармливании	10 ⁸ КОЕ/сут	Минимум 21 день	Умеренная	Слабая
	• <i>B. lactis</i> BB-12 у детей на грудном вскармливании	10 ⁸ КОЕ/сут	21-28 дней	Умеренная	Слабая
Функциональная боль в животе					
	• <i>L. reuteri</i> DSM 17938 для уменьшения боли	от 10 ⁸ КОЕ/сут до 2×10 ⁸ КОЕ/сут	Вариательно	Умеренная	Слабая
	• <i>L. rhamnosus</i> GG при ЦРК	от 10 ⁸ КОЕ/сут до 3×10 ⁹ КОЕ 2 р/сут	Вариательно	Умеренная	Слабая
Функциональный запор, воспалительное заболевание кишечника, целиакия, избыточный рост бактерий в тонкой кишке, панкреатит					
	Рекомендации отсутствуют				

*Во многих исследованиях штамм *S. boulardii* не был указан. Однако, если он был указан или определен ретроспективно, наиболее используемым штаммом был тот, который недавно обозначили как *S. boulardii* CNCM I-745 [1].

представила результаты исследования, целью которого было установить, связаны ли изменения кишечной микробиоты при БК непосредственно с лечением анти-ФНОα или со снижением воспалительной активности в слизистой оболочке [6]. Для этого сравнили детей с активной болезнью Крона (БК) и ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), получавших лечение с помощью анти-ФНОα. Результаты показали, что заживление слизистой оболочки при БК очень важно для изменений со стороны бактериома. Лечение анти-ФНОα при ЮИА не ассоциировалось с изменениями бактериома. Schwerd и соавт. выполнили серийный анализ образцов кала у 20 детей с впервые диагностированной БК, чье первичное лечение включало исключительно энтеральное питание (ИЭП) [7]. У 15 из 20 пациентов наступила ремиссия. У них наблюдались четкие временные и индивидуальные изменения кишечной микробиоты и метаболитов в виде уменьшения численности *Lachnospiraceae* и роста концентрации ненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот. Результаты экспериментов с ферментацией *ex vivo* и переносом материала гнотобиотическим мышам показали более выраженный защитный эффект ИЭП-подобной среды по сравнению со средой на основе пищевых волокон и исходной микробиоты пациента. Авторы пришли к выводу, что ИЭП-модулированные микробиомы пациентов регулируют воспаление в кишечнике. Они также подробно рассказали о возможностях диет с низким содержанием клетчатки для

индукции длительной ремиссии. Ученые из Великобритании в многоцентровом исследовании с участием детей и взрослых с болезнью Крона изучили вкусовые характеристики специальной диеты на основе твердой пищи (CD-TREAT) и ее влияние на микробиоту и воспаление в кишечнике [8]. Диета подбиралась индивидуально для каждого пациента, но не включала определенные компоненты, такие как глютен, лактоза и алкоголь. У 55% пациентов такая диета ассоциировалась со значимо более низкими уровнями фекального кальпротектина и такими же изменениями микробиома и метаболизма, как при использовании ИЭП. Этого не наблюдалось у тех, кто не придерживался данной диеты. Авторы считают интересным изучить эффекты аутологичной ТФМ у пациентов с БК, которые достигли хороших результатов с помощью ИЭП. Группа ученых под руководством Schwerd проанализировала этот подход, используя ТФМ в виде

капсул, и пришла к выводу о его нецелесообразности ввиду высокой патогенной нагрузки и низкого разнообразия микробиоты [9].

Исследователи из Кельна представили очень интересный постер с результатами наблюдения за 2 пациентами с очень ранним ВЗК, рефрактерным к стероидам и анти-ФНОα. Первый пациент с язвенным колитом уже 3 года находится в полной ремиссии, еженедельно получая донорские фекалии с помощью клизмы. Второму пациенту с БК в течение года удалось достичь лишь частичной ремиссии [10].

Мы верим, что совместный труд ученых и клиницистов позволит глубже раскрыть тайны кишечной микробиоты и приведет к разработке способов лечения и профилактики заболеваний.

Источники

1. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76: 232-47. - 2. De Bruijn C, Zeevenhoven J, Vlieger A, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in adolescents with refractory irritable bowel: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76(S1 Suppl 1): 1-1407. - 3. Wang YZ, Xiao FF, Xiao YM, et al. Fecal microbiota transplantation relieves abdominal bloating in children with functional gastrointestinal disorders via modulating the gut microbiome and metabolome. *J Dig Dis* 2022; 23: 482-92. - 4. El-Salhy M, Winkel R, Casen C, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients with Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation. *Gastroenterology* 2022; 163: 982-94.e14. - 5. Mahler T, Hoffman I, Smets F, et al. The Belgian consensus on irritable bowel syndrome: the paediatric gastroenterologist view. *Acta Gastroenterol Belg* 2022; 85: 384-6. - 6. Hurych J, Mascellani Bergo A, Lerchova T, et al. The faecal microbiome and metabolome changes in Crohn's disease are associated with decreased mucosal inflammatory activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (S1 Suppl 1): 1-1407. - 7. Schwerd S, Häcker D, Siebert K, et al. Exclusive enteral nutrition initiates protective functions in the gut microbiota and metabolome to induce remission in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (S1 Suppl 1): 1-1407. - 8. Macdonald J, Wilson D, Henderson P, Din S, e Chantges in faecal microbiome and metabolome are more pronounced in Crohn's disease patients who adhered to the CD-TREAT diet and responded by calprotectin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (S1 Suppl 1): 1-1407. - 9. Hölz H, Heetmeyer J, Tsakmakis A, et al. Autologous fecal microbiota transfer in pediatric Crohn's disease patients under treatment with exclusive enteral nutrition harbors major challenges - a feasibility test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (S1 Suppl 1): 1-1407. - 10. Fritz T, Huenseler C, Broekaert I. Safety and efficacy of long-term faecal microbiota transfer in very early onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (S1 Suppl 1): 1-1407.



Проф. Сату Пеккала (Satu Pekkala)

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



КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

Микробный метаболизм 5-АСК при воспалительных заболеваниях кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) лечат с помощью 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Тем не менее, более половины пациентов не отвечают на лечение. Это отчасти связано с тем, что 5-АСК может метаболизироваться кишечными бактериями до неактивного соединения — N-ацетил-5-АСК.

В элегантном исследовании Mehta и соавт. попытались идентифицировать микробные ферменты, ответственные за образование N-ацетил-5-АСК. Для этого провели анализ образцов кала человека с использованием методов мультиомики. Результаты общего анализа метаболитов до и после добавления 5-АСК позволили выявить потенциальные микробные медиаторы противовоспалительных эффектов

препарата. Они включали снижение уровня 2-аминоадипата, бактериального метаболита, ассоциированного с повышенным окислительным стрессом. Кроме того, 5-АСК изменяла метаболизм никотината, что также может объяснить некоторые противовоспалительные эффекты.

Авторы попытались идентифицировать микробные ферменты, метаболизирующие 5-АСК. Объединив метатранскриптомику и метаболомику, удалось идентифицировать три типа ацетил-KoA C-ацетилтрансферазы (Ацил-KoA NAT), которые ассоциировались с уровнями N-ацетил-5-АСК у пациентов, получавших 5-АСК. Некоторые тилолазы были идентифицированы как потенциальные ферменты-кандидаты. Последние гетерологично экспрессировали в *Escherichia coli* и измеряли их биохимическую активность. Firmicutes CAG: 176



тиололаза и *Faecalibacterium prausnitzii* ацил-KoA NAT ацетилировали 5-АСК, используя ацетил-KoA. Наконец, результаты метагеномного анализа образцов стула показали, что кишечные микробные 5-АСК-инактивирующие ацетилтрансферазы связаны с большим риском неэффективности лечения у получающих 5-АСК. Результаты этого исследования могут помочь в создании персонализированных схем лечения ВЗК на основе микробиома.

✓ Mehta RS, Mayers JR, Zhang Y, et al. Gut microbial metabolism of 5-ASA diminishes its clinical efficacy in inflammatory bowel disease. *Nat Med* 2023; 29: 700-9.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

Helicobacter pylori и колоректальный рак



Инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*, ассоциируется с возникновением рака желудка и повышенным риском колоректального рака (КРР). Однако механистические данные о связи с КРР отсутствуют. В своей работе Ralser и соавт. смоделировали у грызунов основные механизмы того, как инфекция *H. pylori* может способствовать развитию КРР.

У мышей линии Арс, отличной биологической модели множественной кишечной неоплазии, инфицированных *H. pylori*, наблюдалось повышенное образование опухолей в тонкой и толстой кишке. Известно, что Т-клеточный иммунный ответ ответственен за канцерогенез в желудке, поэтому возникла идея изучить его в кишечнике. Обнаружилось истощение популяций регуляторных и провоспалительных Т-клеток, а также увеличение содержания ИЛ-17А, одного из важнейших медиаторов иммунного ответа на *H. pylori*. У инфицированных мышей наблюдалось повышенное содержание провоспалительных

и разрушающих слизь кишечных бактерий, таких как *Akkermansia*.

Изучая транскриптомные профили эпителиальных клеток кишечника, авторы обнаружили, что *H. pylori* активирует сигнальные пути NF-KB и STAT3. Активацию этих путей также наблюдали у пациентов с КРР. Интересно, что у безмикробных мышей, инфицированных *H. pylori*, наблюдалась слабая активация сигнального пути STAT3, что может указывать на то, что индуцированный *H. pylori* канцерогенез в тонкой кишке частично зависит от кишечного микробиома. Колоректальный канцерогенез, вызванный *H. pylori*, можно было предотвратить путем эрадикации бактерии с помощью антибиотиков. Авторы пришли к выводу о необходимости оценки статуса *H. pylori* в контексте профилактики КРР.

✓ Ralser A, Dietl A, Jarosch S, et al. *Helicobacter pylori* promotes colorectal carcinogenesis by deregulating intestinal immunity and inducing a mucus-degrading microbiota signature. *Gut* 2023; 72: 1258-70.



КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

Вирусное разнообразие в кишечнике здоровых детей

В младенческом возрасте кишечный микробиом помогает созреванию иммунной системы, благодаря чему уменьшается риск хронических заболеваний в более позднем возрасте. Хотя способность бактериофагов (вирусов, инфицирующих бактерий) контролировать рост популяций бактерий хорошо известна, кишечный виром остается малоизученной темой. Используя секвенирование метагенома, авторы исследования проанализировали 647 виромов в датской когорте детей в возрасте 1 года.

Первое удивительное открытие заключалось в том, что большинство ВОТЕ (вирусных операционных таксономических единиц) из кишечника младенцев отсутствовали в базах данных кишечных вирусов. Это значит, что в кишечнике младенцев находятся особые вирусы, не встречающиеся у взрослых. Большинство наиболее

распространенных у младенцев вирусных кладов еще не описаны. Среди наиболее распространенных были оцДНК-анелловирусы, инфицирующие позвоночных (Anelloviridae), и бактериальные оцДНК-микровирусы (Petitvirales). В виромах младенцев также были хорошо представлены семейства вирулентных каудовирусов (Skunaviridae, Salasmaviridae, β -crassviridae и Flandersviridae). В целом, умеренные вирусы были менее распространены, чем вирулентные, хотя и обнаруживались у большинства детей. Численность на уровне семейства не была значимо связана с фаговым поведением, если рассматривать наличие интегразы как показатель умеренного поведения. Однако семейства умеренных каудовирусов генетически были разнообразнее вирулентных семейств. Согласно результатам прогностического анализа бактериальных резервуаров виромов, наиболее представительными резервуарными родами в кишечнике младенцев были *Bacteroides*, *Faecalibacterium* и *Bifidobacterium*. Семейства вирусов, инфицирующих представителей *Bacteroides*, характеризовались наибольшей вирулентностью и специфичностью.

Несмотря на отсутствие четких выводов, это исследование расширяет наши

знания о таксономии фагов и должно помочь в планировании будущих исследований вирома кишечника у младенцев.

Shah SA, Deng L, Thorsen J, et al. Expanding known viral diversity in the healthy infant gut. *Nat Microbiol* 2023; 8: 986-98.



фото: Shutterstock



ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА

Рак шейки матки и *Lactobacillus iners*



фото: Shutterstock

Вирус папилломы человека высокого риска (ВПЧ-ВР) вызывает рак шейки матки. Сексуальная активность, курение и использование оральных контрацептивов являются одними из многих факторов, которые влияют на риск инфицирования, течение вирусной инфекции и риск

возникновения рака. В последние годы к этому списку добавилась микробиота влагалища. В этом важном исследовании изучалась микробиота шейки матки китайских женщин, инфицированных ВПЧ-ВР, с гистологически подтвержденными поражениями шейки матки преимущественно низкой степени. Согласно результатам анализа 16S рРНК микробиоты 73 участниц в возрасте от 24 до 68 лет, элиминация ВПЧ к концу 12-месячного периода наблюдения составила 61,6% (45 женщин). Вероятность элиминации вируса не зависела от возраста, стадии заболевания, подтипа ВПЧ, типа микробиоты или разнообразия вагинальной микробиоты. Вместо этого, были идентифицированы определенные виды бактерий: у женщин с низким содержанием *Enterococcus ASV_62* и высоким содержанием *Lactobacillus* на исходном уровне, реже отмечалась элиминация ВПЧ-ЧР через 12 месяцев. Единственным исключением были 22 женщины, которым провели хирургическое лечение (конизацию) поражений тяжелой степени, возможно, потому что непосредственный эффект резекции поражения на нагрузку ВПЧ маскировал воздействие микрофлоры.

Ранее в метаанализе сообщалось о возможной связи между *L. iners* и ВПЧ-ВР, на которую указывало 2- или даже 3-кратное повышение риска персистенции ВПЧ-ВР при большом содержании в микробиоте влагалища *L. iners*. Эта бактерия характеризуется высокой пластичностью и адаптацией, доминируя в микробиоте некоторых женщин во время менструаций или эпизодов бактериального вагиноза. С другой стороны, вагинальная микробиота, где доминирует *L. iners* (CST III), считается одним из наиболее распространенных типов вагинального бактериального сообщества среди азиатских женщин детородного возраста. Таким образом, из текущей литературы не совсем ясно, является этот штамм *Lactobacillus* полезным или патогенным. Необходимы дальнейшие исследования механизмов, с помощью которых *L. iners* способствует персистенции ВПЧ-инфекции или цервикальных поражений, тем более, что в рассматриваемом исследовании участвовало небольшое количество пациенток.

Shi W, Zhu H, Yuan L, et al. Vaginal microbiota and HPV clearance: A longitudinal study. *Front Oncol* 2022; 12: 955150.



Д-р Мария Тереза Галиано (Maria Teresa Galiano)

Служба гастроэнтерологии и эндоскопии, Сервимед, Богота, Колумбия



фото: Shutterstock

Влияние силы тяжести на синдром раздраженного кишечника

В недавней статье [1] было высказано предположение, что СРК может быть результатом неэффективной работы анатомических, физиологических и нейропсихологических механизмов адаптации к гравитации, в норме поддерживающих должные форму и функции желудочно-кишечного тракта, согласованное взаимодействие между соматической и висцеральной системами, и облегчающих выживание в мире, где имеется сила тяжести.

> Не могли бы вы прокомментировать эту гипотезу с точки зрения клинициста?

Это очень интересная гипотеза. Я думаю, что ее можно рассматривать как одну из многочисленных гипотез, объясняющих возникновение синдрома раздраженного кишечника. Но она нуждается в проверке. Необходимы исследования, чтобы доказать влияние физических изменений, связанных с изменениями силы тяжести, на физиологию желудочно-кишечного тракта. Предполагаю, что гравитация может влиять на физиологию организма

и что мы находимся в равновесии с этой постоянной силой, одинаково действующей на всех жителей Земли. СРК вполне может быть следствием нарушения этого равновесия.

> Автор утверждает, что эффекты гравитации способны нарушать баланс кишечной микробиоты. Вы с ним согласны?

Думаю, что гравитация может изменить микробиоту кишечника, включая ее функции, например, ферментацию. Это может влиять на газообразование в кишечнике. Гипотеза требует проверки

в соответствующих исследованиях, но я согласна с авторами относительно восприимчивости кишечной микробиоты к эффектам гравитации.

> Расскажите ли вы об этом своим пациентам?

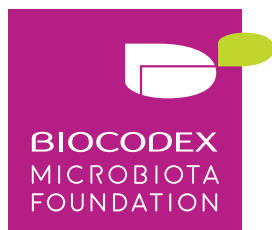
Я бы поделилась этой гипотезой с теми пациентами, к которым она может быть применима, исходя из их патофизиологии и имеющихся симптомов. На практике я наблюдаю изменения у своих пациентов, возвращающихся в Боготу из приморских регионов. Богота расположена на высоте 2600 метров над уровнем моря. В условиях высокогорья их симптомы усиливаются, что может быть связано с влиянием низкого барометрического давления на чувствительность кишечника, а также растяжением его стенок из-за расширения газов. Во многих случаях я объясняю возникающие симптомы физиологическими нарушениями в результате перепада высот. Нарушения динамического равновесия, связанные с изменениями силы тяжести, могут объяснить симптомы, возникающие у этих пациентов.



фото: Shutterstock

Источники

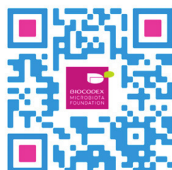
* 1. Spiegel B. Gravity and the Gut: A Hypothesis of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 1933-47.



Опубликован 5-летний отчет Фонда по изучению микробиоты «Биокодекс» (2017-2022 гг.)!

5 международных грантов, 65 национальных грантов, 5 премий Анри Булара, более 2,5 млн евро, выделенных на различные исследования и проекты... Давайте вспомним основные достижения и открытия в области микробиоты за эти 5 лет! В 54-страничном отчете, доступном на английском и французском языках, представлены основные результаты работы начинающих и опытных исследователей, внесших вклад в наше понимание связей между микробиотой и здоровьем человека. В нем представлены интервью с экспертами, которые делятся своим опытом и видением будущего, а также карты исследований, статьи по актуальным темам (антибиотикорезистентность, ось кишечник — головной мозг, СРК, женское здоровье...), различные стартапы, полезные ссылки на литературу... Хотите узнать больше?

Краткая версия отчета
Фонда по изучению
микробиоты «Биокодекс»
➔ [здесь](#)



5 международных
грантов,
65 национальных
грантов, 5 премий Анри
Булара, более 2,5 млн евро,
выделенных на различные
исследования и проекты



Международный конкурс исследовательских проектов 2024



Открыт международный конкурс исследовательских проектов Фонда по изучению микробиоты «Биокодекс» на 2024 год. Международный научный комитет выбрал следующую тему: «Роль кишечной микробиоты в механизмах боли». Проект должен иметь выход в практику и быть актуальным для людей. Ежегодный грант установлен в размере 200 000 евро, независимо от длительности проекта.

С момента создания в 2017 году Фонд по изучению микробиоты «Биокодекс» предоставил исследователям микробиоты более 1,2 миллиона евро в рамках международных грантов.

Грант открыт для врачей, академических исследователей, аспирантов и фармацевтов, работающих над этой темой (гастроэнтерология, педиатрия, микробиология, инфекционные заболевания, внутренние болезни и т. д.). Заявки принимаются от кандидатов из любых стран.

МР/исследователи могут подать заявку до 30 ноября 2023 года. Для этого необходимо отправить по электронной почте правильно заполненную форму заявки (apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com). Международный научный комитет объявит победителя в марте 2024 года. Следите за новостями.

➔ [здесь](#)



www.biocodexmicrobiotainstitute.com

Редакторы

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

Барбара Постал (Barbara Postal), PhD
Менеджер по международным медицинским вопросам

Редакторская группа

Перрин Хьюгон (Perrine Hugon), PharmD, PhD

Менеджер группы обмена научной информацией о микробиоте

Оливье Вальке (Olivier Valcke)

Шеф-редактор и менеджер по связям с общественностью

Эмили Фаржье (Emilie Fargier), PhD

Менеджер группы обмена научной информацией о микробиоте

Обзорная статья

Д-р Джозеф Несме (Joseph Nesme)

Доцент кафедры микробиологии биологического факультета Копенгагенского университета, Дания

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

Международный проект Microbiota Observatory

1-е издание

Обзор Конгресса

Д-р Таня Малер (Dr. Tania Mahler)

MD, эксперт в области детской гастроэнтерологии и питания, лечения хронической боли и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, применения медицинского гипноза при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта. Клинический консультант в детской университетской больнице королевы Фабии, Бельгия

Обзор публикаций

Проф. Сату Пеккала (Satu Pekkala)

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

Мнение экспертов

Д-р Мария Тереза Галиано (Maria Teresa Galiano)

Служба гастроэнтерологии и эндоскопии, Сервимед, Богота, Колумбия

Исполнители

Редактор:

*«Джон Либби Евротекст»
(John Libbey Eurotext)
Bât A /30 rue Berthollet,
94110 Arcueil, France (Франция)
www.jle.com*

Директор издания:

Жиль Кан (Gilles Cahn)



Графический дизайн:

Агентство «Уэлком» (Wellcom)

Реализация:

«Скрипториа-креа» (Scriptoria-crea)

Фотографии:

Фото на обложке: Clostridium perfringens, Shutterstock

ISSN : 2782-0505