

Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Кишечная микробиота: различные клинические аспекты"

Драпкина О.М.¹, Бакиров Б.А.², Бакирова А.Э.², Кляритская И.Л.³, Максимова Е.В.³,
Склянная Е.В.^{4,5}, Ватулин Н.Т.^{4,5}, Гарбузова Е.В.¹, Ливзан М.А.⁶, Ершова А.И.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России. Уфа; ³ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского. Симферополь; ⁴ФГБОУ ВО "Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького" Минздрава России. Донецк; ⁵ФГБУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака" Минздрава России. Донецк; ⁶ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск, Россия

Ключевые слова: совет по терапевтическим наукам РАН, кишечная микробиота.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/10-2024

Принята к публикации 21/10-2024



Для цитирования: Драпкина О.М., Бакиров Б.А., Бакирова А.Э., Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Склянная Е.В., Ватулин Н.Т., Гарбузова Е.В., Ливзан М.А., Ершова А.И. Заседание Совета по терапевтическим наукам Отделения медицинских наук РАН: Марафон научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения. Кишечная микробиота: различные клинические аспекты". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(12):4234. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4234. EDN CGBTUK

The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Gut microbiota: clinical aspects"

Drapkina O. M.¹, Bakirov B. A.², Bakirova A. E.², Klyaritskaya I. L.³, Maksimova E. V.³, Sklyannaya E. V.^{4,5}, Vatutin N. T.^{4,5}, Garbuzova E. V.¹, Livzan M. A.⁶, Ershova A. I.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Bashkir State Medical University. Ufa; ³Vernadsky Crimean Federal University, S. I. Georgievsky Medical institute, Simferopol; ⁴M. Gorky Donetsk State Medical University. Donetsk; ⁵V. K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery. Donetsk; ⁶Omsk State Medical University. Omsk, Russia

Keywords: Council for Therapeutic Sciences of the Russian Academy of Sciences, intestinal microbiota.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Bakirov B. A. ORCID: 0000-0002-3297-1608, Bakirova A. E. ORCID: 0009-0008-4371-1597, Klyaritskaya I. L. ORCID: 0000-0003-3791-4052, Maksimova E. V. ORCID: 0000-0002-8176-4744, Sklyannaya E. V. ORCID: 0000-0002-

0656-7097, Vatutin N. T. ORCID: 0000-0003-4307-1522, Garbuzova E. V.* ORCID: 0009-0002-3184-7573, Livzan M. A. ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760.

*Corresponding author:
vostryakova.elizaveta@yandex.ru

Received: 14/10-2024
Accepted: 21/10-2024

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vostryakova.elizaveta@yandex.ru

[Драпкина О.М. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Бакиров Б.А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2, ORCID: 0000-0002-3297-1608, Бакирова А.Э. — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2, ORCID: 0009-0008-4371-1597, Кляритская И.Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, ОВП (семейной медицины), ORCID: 0000-0003-3791-4052, Максимова Е.В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), ORCID: 0000-0002-8176-4744, Склянная Е.В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 3; зав. отделом гематологии, ORCID: 0000-0002-0656-7097, Ватулин Н.Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 3; зав. отделом кардиологии Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4307-1522, Гарбузова Е.В.* — лаборатория климатологии, лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-3184-7573, Ливзан М.А. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0002-6581-7017, Ершова А.И. — д.м.н., лаборатория климатологии, руководитель, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760].

For citation: Drapkina O. M., Bakirov B. A., Bakirova A. E., Klyaritskaya I. L., Maksimova E. V., Sklyannaya E. V., Vatutin N. T., Garbuzova E. V., Livzan M. A., Ershova A. I. The Department of Medical Sciences of the RAS, Therapeutic Sciences Council meeting: Scientific

projects marathon of Russian therapeutic departments "From innovative technologies and education to healthcare practice. Gut microbiota: clinical aspects". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(12):4234. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4234. EDN CGBTUK

МАЖБП — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

24.06.2024 прошло заседание Совета по терапевтическим наукам Секции клинической медицины РАН, посвященное обсуждению проектов терапевтических кафедр России в области изучения кишечной микробиоты. Данное заседание является продолжением марафона научных проектов терапевтических кафедр России "От инновационных технологий и образования к практике здравоохранения". Тема Заседания — "Кишечная микробиота: различные клинические аспекты". Целью данного Заседания стало представление и обсуждение исследований терапевтических кафедр страны по изучению роли микробиоты кишечника при различных клинических состояниях. Заседание приветственным словом открыла председатель Совета, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации Драпкина О. М. В ходе Заседания были заслушаны доклады Бакирова Б. А., Кляритской И. Л. и Максимовой Е. В., Склянной Е. В. и Ватутина Н. Т. За каждым докладом следовало активное обсуждение участниками Совета.

Тема доклада: Клиническое значение изменений состава микробиоты кишечника у пациентов с железодефицитной анемией

Бакиров Булат Ахатович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России

Дефицит железа является распространенной проблемой, от которой страдают более двух миллиардов человек по всему миру; он выявлен почти у 40% населения развивающихся стран и около 10% жителей развитых стран [1]. Всемирная организация здравоохранения сообщает, что около 50% всех случаев анемии вызваны дефицитом железа¹. Количество железа в организме взрослого человека составляет 3,5–4,0 г, большая часть которого содержится в гемоглобине [2].

Микробиота желудочно-кишечного тракта человека играет важную роль в обмене веществ, тем самым влияя на жизненно важные функции орга-

низма. Баланс питательных веществ в нашей привычной диете влияет на здоровый рост микробиоты как с момента рождения, так и на протяжении всей жизни человека [3–6]. Для сохранения баланса кишечной микробиоты и во избежание дисбиоза, метабиотики, пробиотики и пребиотики можно вводить перорально, а также путем трансплантации фекальной микробиоты или другими методами [4].

Целью исследования стало изучение связи кишечной микробиоты и молекулярно-генетических маркеров в развитии железодефицитной анемии и ответа на проводимую терапию.

Задачи исследования:

1. Анализ различий в структуре фекальной микрофлоры между пациентами с железодефицитной анемией и относительно здоровыми людьми аналогичного возраста и пола;
2. Изучение молекулярно-генетических особенностей у пациентов с железодефицитной анемией;
3. Анализ ассоциаций генетического полиморфизма и анализа фекальной микрофлоры с развитием железодефицитной анемии;
4. Оценка влияния кишечной микрофлоры и молекулярно-генетических маркеров на результаты терапии пациентов с железодефицитной анемией;
5. Изучение структуры фекальной микрофлоры у пациентов с железодефицитной анемией, получавших в дополнение к основной терапии метабиотик и пробиотик в сравнении с контрольной группой.

В рамках выполнения научно-исследовательской работы планируется включить 120 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 49 лет), не имеющих беременности, без злокачественных и хронических заболеваний, с анемией легкой степени и подтвержденным дефицитом железа. Запланировано 5 визитов, включая первый визит, на котором выполняются процедуры оценки включения и не-включения в исследование. Включенные пациенты разделены на две группы: группа I — получающие для коррекции железодефицита сульфат железа в комбинации с метабиотиком/пробиотиком по схеме (Хомоспорин), и группа II, принимающая только препарат железа.

На каждом визите проводится оценка состояния, заполнение опросников по оценке качества жизни (EQ-5D-3L) и тяжести состояния "7x7", общий клинический и биохимический анализ крови, а также нежелательные явления на фоне проводимой терапии. На первом (0-й день) и четвертом (60-й день) визитах проводится забор кала для про-

¹ World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1).

ведения анализа — количественная и качественная оценка состояния микробиоценоза толстого кишечника для выявления дисбиотических нарушений (методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью тест-системы "КОЛОНОФЛОР-16 (биоценоз)", производитель ООО "Альфалаб", Россия).

В настоящий момент в анализ включено 96 женщин. При исследовании фекальных образцов в большинстве проб (85,41%) отмечено наличие дисбиотических нарушений. У здоровых взрослых 80% фекальной микробиоты представлено типами *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria*. Наиболее частым выявленным вариантом нарушения состава микробиоты толстого кишечника является клинически значимое снижение количества комменсальных микроорганизмов: *Lactobacillus spp.* — 63,54%, *Bifidobacterium spp.* — 22,91%. Снижение количества комменсальных микроорганизмов сопровождалось ростом числа патогенных и условно-патогенных микроорганизмов у 47,91% обследуемых. По результатам оценки состояния кишечной микробиоты до терапии в I группе наличие дисбиотических нарушений выявлено у 93,75%, во II группе — у 66,6% обследуемых.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что добавление вспомогательной терапии в виде биологически активной добавки продуктов серии "Хомоспорин" (ООО НВП "БашИнКом") положительно влияет на коррекцию дисбиотических нарушений и снижает встречаемость данного состояния на 18,75%. В группе II встречаемость дисбиотических нарушений увеличилась на 16,6%. В обеих группах показано статистически значимое повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, сывороточного железа и ферритина к четвертому визиту. При этом в группе пациентов, получающих терапию метабиотиком/пробиотиком, уровень ферритина вырос значимо выше по сравнению с группой II. А также нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, характерные для перорального приема препаратов железа, в группе I были достоверно ниже, по сравнению с группой II.

Таким образом, можно сделать вывод о необходимости продолжить исследование в соответствии с поставленными задачами, что позволит лучше понять связь микробиота — железодефицитная анемия и выработать оптимальные механизмы коррекции железодефицитных состояний с применением метабиотиков.

Тема доклада: Состояние кишечной микробиоты как фактор риска развития и прогрессирования фиброза и стеатоза при метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Кляритская Ирина Львовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии,

кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского"

Максимова Елена Владимировна — к.м.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского"

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) занимает первое место по распространенности среди заболеваний печени в мире [7-9]. Современные достижения в изучении микробиоты и метаболических нарушений свидетельствуют о существовании патогенетически значимой связи между микробиомом кишечника и МАЗБП [10-12]. Изучение влияния состояния кишечной микробиоты и других факторов риска на развитие и прогрессирование фиброза и стеатоза при МАЗБП стало целью данного исследования.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние состояния кишечной микробиоты и других факторов риска (rs9939609 полиморфизма гена *FTO*, rs738409 полиморфизма гена *PNPLA3* к адипонутрину, уровня лептина и грелина, уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкина-6)) на развитие и прогрессирование фиброза и стеатоза при МАЗБП;

2. Выявить корреляцию между стадией фиброза и стеатоза, полученными с помощью транзитной эластографии, и сывороточными маркерами фиброза "Фибромакс";

3. Разработать индивидуализированный подход к медикаментозной и диетотерапии больных с МАЗБП с учетом факторов риска и прогрессирования фиброза и стеатоза и "окна терапевтических возможностей".

Планируется обследовать примерно 100 больных с МАЗБП, верифицированной с помощью неинвазивных визуальных диагностических методов (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография), диагностических критериев МАЗБП (факторов кардиометаболического риска), количественной оценки стеатоза путем измерения затухания ультразвуковой эховолны (Фиброскан).

Всем больным будет проводиться комплексное клиничко-лабораторное исследование, тесты FLI, HSI, LAP. Для исключения другой этиологии патологии печени будет проводиться иммуноферментный анализ крови на маркеры вирусных гепатитов В, С; определение уровня сывороточного IgG (скрининг аутоиммунных заболеваний печени), определение уровня церулоплазмина, альфа-

1-антитрипсина, ферритина. С целью изучения состояния кишечной микрофлоры будет проводиться секвенирование бактериальной 16S рРНК в кале. Для выявления синдрома избыточного бактериального роста всем пациентам с МАЖБП будет проводиться водородный дыхательный тест с лактулозой. Полиморфизм генов, ассоциированных с риском развития алиментарно-зависимых заболеваний (rs9939609 полиморфизм гена *FTO*, rs738409 полиморфизм гена *PNPLA3* к адипонутрину), будет исследован методом полимеразной цепной реакции. С помощью программы Nutrilogic будут разрабатываться индивидуальные рационы на основе фактического питания, ограничений и предпочтений пациента.

Выявление факторов риска развития и прогрессирования фиброза и стеатоза при МАЖБП позволит выявить "терапевтическое окно возможностей" и разработать оптимальные алгоритмы диагностики, профилактики и терапии заболевания.

Тема доклада: Влияние кишечной микробиоты на эффективность терапии онкогематологических заболеваний

Склянная Елена Валериевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 3 ФГБОУ ВО "Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького" Минздрава России, заведующая отделом гематологии ФГБУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака" Минздрава России

Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 ФГБОУ ВО "Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького" Минздрава России, заведующий отделом кардиологии ФГБУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака" Минздрава России

Представлен проект по оценке влияния кишечной микробиоты на эффективность терапии онкогематологических заболеваний. В настоящее время проект находится на стадии разработки (руководитель проекта — д.м.н., профессор Ватутин Николай Тихонович).

Нарушение состава кишечной микробиоты может быть одним из факторов резистентности опухоли к проводимой химиотерапии [13]. Ряд механизмов подобного влияния уже был частично исследован [14]. Так, *Fusobacterium nucleatum* активирует дифференцировку миелоидных супрессорных клеток и дополнительно индуцирует активные формы кислорода, что приводит к метилированию гомолога гена репарации некомплементарных пар нуклеотидов ДНК. Белок, кодируемый этим геном, играет ключевую роль в восстановлении поврежденной ДНК, отвечает за поддержание стабильности генома и снижение количества возникающих мута-

ций. Активированные миелоидные супрессорные клетки также угнетают экспрессию генов аргиназы 1 и NO синтазы 2, что нарушает пролиферацию Т-клеток. *F. nucleatum* также стимулирует пролиферацию клеток посредством активации так называемого канонического Wnt каскада, опосредованного β -катенином. Микробные штаммы *Bacteroides fragilis* через сигнальные пути ядерного фактора КБ (NF- κ B) или STAT3 активируют выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкина-17, индуцируя пролиферацию клеток. *E. coli*, продуцируя генотоксичные метаболиты, такие как колибактин, вызывает прямое повреждение ДНК и, таким образом, способствует онкогенезу [15]. Трансплантация кишечной микробиоты может стать одним из перспективных направлений повышения эффективности противоопухолевой терапии [16].

Цель исследования — изучение влияния кишечной микробиоты на эффективность терапии онкогематологических заболеваний и разработка методики фекальной трансплантации для ее увеличения.

Критериями включения являются первичный острый лимфобластный лейкоз или диффузная В-крупноклеточная лимфома, возраст старше 18 лет, согласие на участие в протоколе. К критериям исключения относятся паллиативная химиотерапия в анамнезе, известное заболевание желудочно-кишечного тракта, прием антибиотиков в течение 3 мес. до включения в исследование.

Ожидается, что результаты исследования позволят повысить эффективность терапии онкогематологических заболеваний, создать базу стандартизованных доноров кишечной микробиоты и разработать методические рекомендации по трансплантации кишечной микробиоты у онкогематологических больных.

Заключение

Изучение кишечной микробиоты — перспективное направление в мировой медицинской науке с широким спектром вовлеченных отраслей и специальностей, а также большим полем для клинических исследований в области влияния микробиоты как на функционирование желудочно-кишечного тракта, так и различные внекишечные процессы. В связи с этим представляется необходимым поощрение и стимулирование проведения исследований в области кишечной микробиоты в России, а также разработка алгоритма для внедрения в практику здравоохранения результатов представленных исследований с участием различных ведомств и структур.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Boccio JR, Iyengar V. Iron deficiency: causes, consequences, and strategies to overcome this nutritional problem. *Biol Trace Elem Res.* 2003;94(1):1-32. doi:10.1385/BTER:94:1:1.
2. Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(7):a011866. doi:10.1101/cshperspect.a011866.
3. Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, et al. Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? *Intern Emerg Med.* 2014;9(4):365-73. doi:10.1007/s11739-014-1069-4.
4. Gabbianelli R, Damiani E. Epigenetics and neurodegeneration: role of early-life nutrition. *J Nutr Biochem.* 2018;57:1-13. doi:10.1016/j.jnutbio.2018.01.014.
5. Kim YS, Unno T, Kim BY, et al. Sex Differences in Gut Microbiota. *World J Mens Health.* 2020;38(1):48-60. doi:10.5534/wjmh.190009.
6. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, et al. Defining the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x.
7. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
8. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(12):2809-17.e28. doi:10.1016/j.cgh.2021.12.002.
9. Yang S, Cheng J, Zhang R, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver fibrosis: Prevalence and associated factors in the middle-aged and older US population. *Hepatol Res.* 2022;52(2):176-86. doi:10.1111/hepr.13728.
10. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(5):279-97. doi:10.1038/s41575-020-0269-9.
11. Martín-Mateos R, Albillos A. The Role of the Gut-Liver Axis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Front Immunol.* 2021;12:660179.
12. Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules.* 2021;12(1):56. doi:10.3390/biom12010056.
13. Sevcikova A, Izoldova N, Stevurkova V, et al. The Impact of the Microbiome on Resistance to Cancer Treatment with Chemotherapeutic Agents and Immunotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:488-517. doi:10.3390/ijms23010488.
14. Kozhevnikov AA, Raskina KV, Martynova EYu, et al. The relationship between the gut microbiota and human diseases, and the transplantation of microbiota as a way to restore its normal composition. *RMJ.* 2017;1(2):92-8. (In Russ.) Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю. и др. Связь состояния кишечной микробиоты с заболеваниями человека и трансплантация микробиоты как способ восстановления ее нормального состава. *PMЖ.* 2017;1(2):92-8.
15. Xu H, Cao C, Ren Y, et al. Antitumor effects of fecal microbiota transplantation: Implications for microbiome modulation in cancer treatment. *Front Immunol.* 2022;13:949490. doi:10.3389/fimmu.2022.949490.
16. Malard F, Vekhoff A, Lapusan S, et al. Gut microbiota diversity after autologous fecal microbiota transfer in acute myeloid leukemia patients. *Nat Commun.* 2021;12(1):3084. doi:10.1038/s41467-021-23376-6.