

Кишечная микробиота: общие представления и значение при остром лимфобластном лейкозе у детей (обзор литературы)

М.М. Антошин, С.А. Румянцев, С.В. Бельмер
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – один из наиболее распространенных видов лейкоза у детей. Более 30 лет назад острый лимфобластный лейкоз был неизлечимым заболеванием. На данный момент, если оставить заболевание без своевременного лечения, оно будет летальным с медианой выживаемости примерно в 6 нед. Благодаря переходу к полихимиотерапии, введению поддерживающего лечения, применению трансплантации костного мозга, острый лимфобластный лейкоз стал излечимым заболеванием. Несмотря на значительные успехи в области лечения ОЛЛ, заболевание остается летальным. В настоящее время одной из основных причин летальных исходов являются тяжелые инфекции, вызванные эндогенными возбудителями, основной средой обитания для которых является кишечник. Развитие современных технологий и появление высокоточных методов исследования, таких как секвенирование следующего поколения (NGS), сделало возможным не только изучение состава микробиоты, но и ее вклад в здоровье человека. Таким образом, изучение состава и разнообразия состава микробиоты кишечника поможет оптимизировать сопроводительную терапию с целью повышения ее эффективности.

Ключевые слова: микробиота, острый лимфобластный лейкоз, *Clostridium difficile*, трансплантация фекальной микробиоты.

Intestinal Microbiota: General Concepts and Importance in Acute Lymphoblastic Leukemia in Children (Review)

M.M. Antoshin, S.A. Rumyantsev, S.V. Belmer
N.I. Pirogov Russian National Research Medical
University, Moscow

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is one of the most common types of leukemia in children. More than 30 years ago, acute lymphoblastic leukemia was an incurable disease. At present time, the moment, if you leave the disease without timely treatment, it will be fatal with a median survival of about 6 weeks. Acute lymphoblastic leukemia has become a curable disease thanks to

the transition to polychemotherapy, the introduction of maintenance therapy, and the use of bone marrow transplantation. Despite significant progress in the field of treatment for ALL, the disease remains fatal. Currently, severe infections caused by endogenous pathogens, whose main habitat is the intestine, are among the leading causes of death. Thanks to the development of modern technologies and the emergence of high-precision research methods such as next-generation sequencing (NGS), it became possible to study not only the microbiota composition, but also its contribution to human health. Thus, studying the composition and diversity of the intestinal microbiota will help optimize the accompanying therapy in order to increase its effectiveness.

Keywords: microbiota, acute lymphoblastic leukemia, *Clostridium difficile*, fecal microbiota transplantation.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – злокачественное заболевание костного мозга, характеризующееся чрезмерной пролиферацией и накоплением злокачественных и незрелых лейкоцитов, которые известны как лимфобласты. ОЛЛ наиболее распространенный вид лейкоза у детей, а пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 5 лет [1]. Частота случаев ОЛЛ в 4–5 раз выше, чем острого миелоидного лейкоза. У детей лейкозы занимают ведущее место в структуре онкологических заболеваний (30–35%) из которых на острый лимфобластный лейкоз приходится 80% заболеваний и является основной причиной смертности. Необходимо отметить, что в 90% случаев ОЛЛ сопровождается различными хромосомными нарушениями и дефектами в опухолевых клетках (транслокации, делеции, инверсии, гиперплоидия, исчезновение одной из пар хромосом и т. д.). Хотя этиология и патогенез ОЛЛ по прежнему остаются неясными, определены некоторые факторы экологического риска и генетические переменные [2], связанные с развитием и прогрессированием ОЛЛ у детей. Некоторые данные свидетельствуют о тесной связи между ОЛЛ и иммунным ответом, а в некоторых исследованиях сообщалось о снижении противоопухолевого ответа у пациентов с ОЛЛ. В исследование с участием 50 детей с ОЛЛ было выявлено снижение экспрессии Toll-like рецепторов (TLR) 1,3,4,7 и 9 типа на мононуклеарах, по сравнению с контрольной группой. Также было отмечено, что пациенты с пре-В-ОЛЛ имели более низкую экспрессию TLR4, чем контрольные пациенты, а пациенты с про-В-ОЛЛ и В-ОЛЛ имели более низкую экспрессию TLR4 [3]. В составе пищеварительного тракта имеется 70% иммунных клеток всего организма [4]. Кишечник-ассоциированная лимфоидная ткань (GALT) является неотъемлемой частью иммунной системы, поскольку она регулирует системный иммунитет [5]. Развитие GALT основано на совместном росте хозяина и симбиотических микроорганизмов [6]. Что касается метаболизма и эпигенетики, кишечные бактерии модулируют профиль гликозилирования белка [7], которое влияет не только на рост и выживание клеток, но и сопровождает неопластическую трансформацию [8].

Микробиом человека состоит из бактерий, архей, вирусов и эукариотических микробов, которые находятся в нашем организме. Эти микробы имеют огромный потенциал, способный влиять на физиологию как у здорового человека, так и во время болезни. Они выполняют метаболические функции, защищают против патогенов, способствуют развитию иммунитета. Участвуя в этих базовых процессах микробиота косвенно или напрямую влияет на большую часть наших физиологических функций [9].

Изучение микробиома стало возможно благодаря технологическим достижениям сделавших возможным независимый анализ культур микроорганизмов [10]. В большинстве исследований бактериальные компоненты микробной популяции идентифицируются путем секвенирования гена 16S-rRNA с последующим сравнением с известными базами данных бактериальной последовательности. Метагеномный анализ путем секвенирования всей микробной ДНК в составе сложного сообщества имеет дополнительные преимущества для оценки генетического потенциала микробной популяции. Другие методики анализа транскриптома, протеома и метаболома микроорганизмов дают дополнительную информацию на уровне микробной физиологии [11–13].

Огромный прогресс в изучение характеристик структуры микробиома сформировал путь для множества исследований, посвященных функциональным взаимодействиям между микробиотой и хозяином. Изучение функции микробиоты позволит приблизиться к пониманию роли микробиоты в гомеостазе и патогенезе заболеваний человека.

Прорывом в изучение микробиома человека в последние годы послужило проведение нескольких крупномасштабных исследований по характеристике микробиома человека, таких как Европейский проект MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) [14], и Микробиом человека (Human Microbiome Project) [15]. В 2010 г. MetaHIT представил данные секвенирования 3,3 млн генов фекальных микроорганизмов, что почти в 200 раз превышало количество микробных ДНК всех предшествующих исследований. В июле 2014 г. были опубликованы данные метагеномного секвенирования 1267 образцов от 1070 различных пациентов, включающих 760 образцов от Европейского проекта MetaHIT, 139 Американских образцов от проекта Микробиом человека, 368 образцов из Китая в рамках большого исследования диабета, на основании данных был составлен каталог, содержащий 9,8 млн микробных генов [16]. Каждый образец содержит около 750 000 генов, что примерно в 30 раз больше, чем количество генов в геноме человека. Около 300 000 генов были одинаковыми для более чем 50% людей. Однако большинство генов были редкими и обнаруживались менее чем у 1% людей. Считается, что эта коллекция содержит почти полный набор генов для большинства бактерий кишечника человека и иллюстрирует количество и изменчивость микробиома человека.

Характеристика микробиома у здоровых людей является важным начальным шагом в понимании роли микробиома в формировании иммунитета. В кишечнике здорового взрослого человека содержится около 100 млн бактерий [17], что превышает количество клеток человека в 10 раз, они относятся более чем к 1000 филотипам видового уровня [18]. Среди них обычно доминируют Бактероиды и Фирмикуты, в то время как Актинобактерии, Протеобактерии и Веррукомикробии, хотя и встречаются у многих людей, как правило, составляют незначительную часть [19]. Попытки составить основной набор видов бактерий в микробиоте взрослого человека привели к выделению более распространенных видов, в том числе *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* и *Bacteroides uniformis* [14], но у некоторых людей они могут составлять менее 0,5% от их микробиома [20]. По мере продвижения исследований в этой области, с учетом присоединения данных, охватывающих развивающиеся страны и более широкий возрастной контингент, концепция о том, что существует основ-

ной набор видов в микробиоте, становится все более маловероятной [21].

Понимание составных и функциональных различий в микробиоте кишечника может заложить основу для соотнесения этих различий со здоровьем человека. Различия в микробиоте могут помочь объяснить изменения метаболических процессов кишечника у людей, в том числе метаболизм лекарственных препаратов и пищи [22, 23]. Многие метаболические пути находятся вне общего функционального ядра и поэтому могут лежать в основе специфических для хозяина ответов. Например, польза для здоровья от диеты богатой соей, такая как улучшение вазомоторных функций, профилактика остеопороза, рака простаты и сердечно-сосудистых заболеваний была связана с экволом, вырабатываемым из даидзеина, изофлавоно сои, бактериями, а не ферментами человека [24]. Только 25–30% взрослого населения западных стран способны производить эквол, в отличие от жителей Японии, Кореи и Китая, где этот показатель достигает 50–60% [25]. Таким образом, противораковый эффект соевых бобов, описанный в странах Азии, может не работать в западной популяции. Аналогичным образом, зная микробиоту кишечника, можно косвенно определить, в каком соотношении, повсеместно используемый анальгетик парацетамол метаболизируется в сульфат или глюкуронид парацетамола, что потенциально влияет на его эффективность и токсичность [23]. Микробы опосредуют этот метаболический фенотип производя п-крезол который конкурирует с парацетамолом за ферменты, катализирующие сульфирование [23]. Существенные различия в микробиоте кишечника между популяциями и сопутствующим воздействием на метаболизм лекарств требуют проведения специфических для населения исследований эффективности и токсичности препаратов. Понимание того как микробиота варьируется в зависимости от популяции, и корреляция этой изменчивости с конкретными микробными функциями появляется в качестве компонента персонализированной медицины.

Микробиота кишечника младенца и соответствующие ей гены (микробиом) претерпевают динамические изменения в процессе развития с формированием взрослого микробиома, когда ребенок достигает примерно 3 лет [26]. Состав кишечной микробиоты и состояния хозяина влияют друг на друга. В частности, кишечная микробиота зависит от многих заболеваний, таких как рак (кишечные и внекишечные опухоли) [27], метаболический синдром [28], заболевания печени [29], аллергия [30], диарея, вызванная *S. difficile* [31], воспалительные заболевания кишечника [32], реакция трансплантат против хозяина [33]. Наблюдения за гнотобионтными мышами показывают, что в отсутствие микробиоты животные становятся более чувствительными к инфекциям, отмечается снижение васкуляризации стенок кишечника, атрофия крипт, снижение пищеварительной активности, снижение продукции цитокинов и иммуноглобулинов, а также уменьшение размеров Пейеровых бляшек [34]. Колонизация микробиотой обеспечивала восстановление иммунной системы и индуцировала экспрессию генов, связанных с метаболизмом, ангиогенезом и развитием нервной системы [35]. Микробы синтезируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) из пищевых волокон, которые являются важным источником энергии для слизистой оболочки кишечника и участвуют в иммунных ответах и онкогенезе в кишечнике. Бутират играет сложную роль в развитии рака толстой кишки, что показано в ходе

двух доклинических исследований. Бутират, с одной стороны, содействует онкогенезу у трансгенных мышей с комбинированной мутацией гена супрессора опухоли APC, и дефицитом MSH2, формирование опухолей у таких мышей замедлялось на фоне антибиотикотерапии и низкоуглеводной диеты, которые снижают уровень бутирата, и ускорялось у мышей на фоне антибактериальной терапии и диетой с высоким содержанием бутирата [36]. И наоборот, бутират ингибирует онкогенез, как показано в эксперименте с мышами с дефицитом рецептора для бутирата Grp109a – возросло количество опухолей за счет воспалительных стимулов [37]. Эти исследования демонстрируют необходимость оценки функции микробиоты для лучшего понимания ее роли в здоровье и болезнях.

Некоторые различия в микробиоте могут напрямую способствовать заболеваниям. Гнотобиотические мыши, колонизированные микробиотой от мышей страдающих ожирением, набрали массу тела гораздо быстрее чем те, которые были колонизированы микробиотой от худых мышей [38, 39]. Конкретные компоненты микробиоты могут оказывать большое влияние на формирование фенотипа, многие различные изменения могут привести к одному и тому же функциональному результату [40].

Различия в разнообразии, составе и функции фекальных микробных сообществ также коррелируют с болезнью Крона [41], язвенным колитом [42], синдромом раздраженного кишечника [43], *Clostridium difficile*-ассоциированным заболеванием [44] и острой диареей [45]. Иногда характер отклонения микробиоты от состояния здоровья одинаковый у людей с одним и тем же заболеванием. Например, двойное исследование обнаружило выраженные и воспроизводимые изменения микробиоты у пациентов с болезнью Крона, локализованной в тощей кишке по сравнению с контролем, и более тонкие, но характерные изменения микробиоты толстой кишки [46]. Особые функциональные различия наблюдались также при метаболическом профилировании из тех же образцов [47]. Есть заболевания, связанные с выраженными изменениями состава микробиоты, при которых эти изменения не одинаковые у разных людей. Например, люди с рецидивирующим течением *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи имели различия на типовом уровне, которые сильно отличались от контроля, но не были схожи между собой [45].

Инфекция *Clostridium difficile* является ярким примером патологического состояния человека, которое развивается в результате критических изменений в микробиоте кишечника и эффективно лечится микробосодержащими препаратами [48] и является не редким осложнением химиотерапии у детей с ОЛЛ. По данным обзора, включающего 11 исследований с участием 273 пациентов, эффективность трансплантации фекальной микробиоты в качестве профилактики рецидивирующего течения клостридиальной инфекции составила около 90% без существенных побочных эффектов [49]. В проспективном клиническом исследовании пациенты с рецидивирующим течением клостридиальной инфекции были разделены на 3 группы по характеру проводимого лечения, первая группа получала стандартную терапию ванкомицином, вторая – терапию ванкомицином с последующим промыванием кишечника, третья группа – терапию ванкомицином с последующим промыванием кишечника и инфузией донорского материала в просвет двенадцатиперстной кишки [50]. Исследование было прекращено досрочно, по

результатам промежуточного анализа, выявившего явное преимущество трансплантации кишечной микробиоты. Анализ фекальной микробиоты реципиентов после трансплантации показал, что микробиота стала больше похожа на микробиоту донора, и характеризовалась увеличением разнообразия, повышением количества *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, и снижением протеобактерий [51]. В другом исследовании 2 пациента с клостридиальной инфекцией, резистентной к терапии антибиотиками, были успешно вылечены трансплантацией 33 штаммов бактерий, изолированных и культивированных от здорового донора [52].

Микробиота человека играет важную роль в развитии иммунного ответа у человека, несостоятельность которого играет ключевую роль в развитии ОЛЛ. Успехи терапии острого лейкоза зависят от специфичности цитостатической терапии на опухолевые клетки, а также подбора адекватной сопроводительной терапии. Летальные исходы у детей, закончивших индукционную терапию, в подавляющем большинстве случаев обусловлены развитием инфекций (бактериальные инфекции, сепсис, грибковые пневмонии и инвазивные микозы другой локализации, вирусный гепатит) на фоне иммунодефицита, индуцированного полихимиотерапией. У таких пациентов подавляющее большинство инфекций вызваны эндогенными возбудителями, основной средой обитания для которых является кишечник. Антибиотики и цитостатические препараты в свою очередь оказывают негативное воздействие на микробиоту. Несмотря на то, что после химиотерапии были подтверждены изменения микробиоты кишечника у пациентов с ОЛЛ, а состав и альфа-разнообразие могут отличить пациентов с ОЛЛ от пациентов контроля без учета антибиотиков [53], изменения в бета-разнообразии и составе у детей с пролеченным ОЛЛ, остаются неясными.

Изменение состава микробиоты в свою очередь может привести к снижению иммунитета, повышению риска развития инфекционных процессов, изменению метаболизма. Разница между микробиотой кишечника у детей с ОЛЛ и здоровыми детьми должна быть идентифицирована, что бы использовать связь между ОЛЛ и микробиотой кишечника. С учетом высокой заболеваемости ОЛЛ, определение взаимосвязи между ОЛЛ и микробиотой, ее составом и динамикой изменения у детей с острым лимфобластным лейкозом поможет оптимизировать и индивидуализировать фармакотерапию с целью повышения ее эффективности и снижения токсичности.

Литература

1. Inaba H., Greaves M., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2013; 381: 1943–1955.
2. Belson M., Kingsley B., Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*. 2007; 115: 138–145.
3. Sánchez-Cuaxospa M., Contreras-Ramos A., Pérez-Figueroa E., Medina-Sansón A., Jiménez-Hernández E. et al. Low expression of Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Oncology*. 2016; 49 (2): 675–681.
4. Bai L., Zhou P., Li D., Ju X.. Changes in the gastrointestinal microbiota of children with acute lymphoblastic leukaemia and its association with antibiotics in the short term. *Journal of Medical Microbiology*. 2017; 66: 1297–1307.
5. Hohlfeld R., Wekerle H. Multiple sclerosis and microbiota. From genome to metagenome? *Der Nervenarzt*. 2015; 86: 925–933.
6. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends Immunol*. 2005; 26: 326–333.

7. Graziani F, Pujol A, Nicoletti C., Dou S., Maresca M. et al. Ruminococcus gnavus E1 modulates mucin expression and intestinal glycosylation. *J Appl Microbiol*. 2016; 120 (5): 1403–1417.
8. Gorelik E., Galili U., Raz A. On the role of cell surface carbohydrates and their binding proteins (lectins) in tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2001; 20: 245–277.
9. Shreiner A.B., Kao J.Y., Young V.B. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015; 31 (1): 69–75.
10. Robinson C.J., Bohannan B.J., Young V.B. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010; 74 (3): 453–476.
11. Di Bella J.M., Bao Y., Gloor G.B., et al. High throughput sequencing methods and analysis for microbiome research. *Journal of microbiological methods*. 2013; 95 (3): 401–414.
12. Kumar R., Eipers P., Little R.B., Crowley M., Crossman D.K., Lefkowitz E.J., Morrow C.D. Getting started with microbiome analysis: sample acquisition to bioinformatics. *Current protocols in human genetics*. 2014; 82: 1–29.
13. Morgan X.C., Huttenhower C. Meta'omic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. *Gastroenterology*. 2014; 146 (6): 1437–1448.
14. Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464 (7285): 59–65.
15. Human Microbiome Project C. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012; 486 (7402): 215–221.
16. Li J., Jia H., Cai X., Zhong H., Feng Q., Sunagawa S. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature biotechnology*. 2014; 32 (8): 834–841.
17. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016; 14 (8): e1002533.
18. Claesson M.J., O'Sullivan O., Wang Q., Nikkilä J., Marchesi J.R., Smidt H., de Vos W.M., Ross R.P., O'Toole P.W. Comparative analysis of pyrosequencing and a phylogenetic microarray for exploring microbial community structures in the human distal intestine. *PLoS ONE*. 2009; 4 (8): e6669.
19. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M., Gill S.R., Nelson K.E., Relman D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308 (5728): 1635–1638.
20. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., Sogin M.L., Jones W.J., Roe B.A., Affourtit J.P., Egholm M., Henrissat B., Heath A.C., Knight R., Gordon J.I. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009; 457 (7228): 480–484.
21. Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R., Bucci L., Pini E., NikkXla J., Monti D., Satokari R., Franceschi C., Brigidi P., De Vos W. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE*. 2010; 5 (6): e10667.
22. Gonzalez A., Stombaugh J., Lozupone C., Turnbaugh P.J., Gordon J.I., Knight R. The mind–body–microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011; 13 (1): 55–62.
23. Clayton T.A., Baker D., Lindon J.C., Everett J.R., Nicholson J.K. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106 (34): 14728–14733.
24. Jackson R.L., Greiwe J.S., Schwen R.J. Emerging evidence of the health benefits of S-equol, an estrogen receptor beta agonist. *Nutr. Rev*. 2011; 69 (8): 432–448.
25. Setchell K.D., Clerici C.. Equol: history, chemistry, and formation. *J. Nutr*. 2010; 140 (7): 1355–1362.
26. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R.N., Anokhin A.P., Heath A.C., Warner B., Reeder J., Kuczynski J., Caporaso J.G., Lozupone C.A., Lauber C., Clemente J.C., Knights D., Knight R., Gordon J.I. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486 (7402): 222–227.
27. Rutkowski M.R., Svoronos N., Perales-Puchalt A., Conejo-Garcia J.R. The tumor macroenvironment: cancer-promoting networks beyond tumor beds. *Adv Cancer Res*. 2015; 128: 235–262.
28. Shen J., Obin M.S., Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013; 34: 39–58.
29. Qin N., Yang F., Li A., Prifti E., Chen Y. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. 2014; 513 (7516): 59–64.
30. Vatanen T., Kostic A.D., d'Hennezel E., Siljander H., Franzosa E.A., Yassour M., Kolde R., Vlamakis H., Arthur T.D., Hämäläinen A.M., Peet A., Tillmann V., Uibo R., Mokurov S., Dorshakova N., Ilonen J., Virtanen S.M., Szabo S.J., Porter J.A., Lähdesmäki H., Huttenhower C., Gevers D., Cullen T.W., Knip M., Xavier R.J. Variation in Microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell*. 2016; 165 (6): 842–853.
31. Ling Z., Liu X., Jia X., Cheng Y., Luo Y., Yuan L., Wang Y., Zhao C., Guo S., Li L., Xu X., Xiang C. Impacts of infection with different toxigenic *Clostridium difficile* strains on faecal microbiota in children. *Scientific reports*. 2014; 4: 7485.
32. Chu H., Khosravi A., Kusumawardhani I.P., Kwon A.H., Vasconcelos A.C., Cunha L.D., Mayer A.E., Shen Y., Wu W.L., Kambal A., Targan S.R., Xavier R.J., Ernst P.B., Green D.R., McGovern D.P., Virgin H.W., Mazmanian S.K. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science*. 2016; 352: 1116–1120.
33. Mathewson N.D., Jenq R., Mathew A.V., Koenigsnecht M., Hanash A., Toubai T., Oravec-Wilson K., Wu S.R., Sun Y., Rossi C., Fujiwara H., Byun J., Shono Y., Lindemans C., Calafiore M., Schmidt T.M., Honda K., Young V.B., Pennathur S., van den Brink M., Reddy P. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol*. 2016; 17 (5): 505–513.
34. Ha C., Lam Y.Y., Holmes A.J. Mechanistic links between gut microbial community dynamics, microbial functions and metabolic health. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (44): 16498–16517.
35. Pflughoeft KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol*. 2012; 7: 99–122.
36. Belcheva A., Irrazabal T., Robertson S.J., Streutker C., Maughan H., Rubino S., Moriyama E.H., Copeland J.K., Surendra A., Kumar S., Green B., Geddes K., Pezo R.C., Navarre W.W., Milosevic M., Wilson B.C., Girardin S.E., Wolever T.M.S., Edelman W., Guttman D.S., Philpott D.J., Martin A. Gut microbial metabolism drives transformation of msh2-deficient colon epithelial cells. *Cell*. 2014; 158 (2): 288–299.
37. Singh N., Gurav A., Sivaprakasam S., Brady E., Padia R., Shi H., Thangaraju M., Prasad P.D., Manicassamy S., Munn D.H., Lee J.R., Offermanns S., Ganapathy V. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014; 40 (1): 128–139.
38. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008; 3 (4): 213–223.
39. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444 (7122): 1027–1031.
40. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I., Jansson J.K., Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489 (7415): 220–230.
41. Dicksved J., Halfvarson J., Rosenquist M., JKrnerot G., Tysk C., Apajalahti J., Engstrand L, Jansson JK. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *ISME J*. 2008; 2 (7): 716–727.
42. Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007; 104 (34): 13780–13785.
43. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O., Chang Y.H., Packey C.D., Sartor R.B., Ringel Y. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 301 (5): 799–807.
44. Chang J.Y., Antonopoulos D.A., Kalra A., Tonelli A., Khalife W.T., Schmidt T.M., Young V.B. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J. Infect. Dis*. 2008; 197 (3): 435–438.
45. Young V.B., Schmidt T.M. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the Faecal microbiota. *J. Clin. Microbiol*. 2004; 42 (3): 1203–1206.

46. Willing B.P., Dicksved J., Halfvarson J., Andersson A.F., Lucio M., Zheng Z., Järnerot G., Tysk C., Jansson J.K., Engstrand L. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*. 2010; 139 (6): 1844–1854.
47. Jansson J., Willing B., Lucio M., Fekete A., Dicksved J., Halfvarson J., Tysk C., Schmitt-Kopplin P. Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease. *PLoS ONE*. 2009; 4 (7): e6386.
48. Britton R.A., Young V.B. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology*. 2014; 146 (6): 1547–1553.
49. Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y., Hunt R.H. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108 (4): 500–2008.
50. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal E.G., de Vos W.M., Visser C.E., Kuisper E.J., Bartelsman J.F., Tijssen J.G., Speelman P., Dijkgraaf M.G., Keller J.J. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England journal of medicine*. 2013; 368 (5): 407–415.
51. Seekatz A.M., Aas J., Gessert C.E., Rubin T.A., Saman D.M., Bakken J.S., Young V.B. Recovery of the gut microbiome following Fecal microbiota transplantation. *MBio*. 2014; 5 (3): e00893–14.
52. Petrof E.O., Gloor G.B., Vanner S.J., Weese S.J., Carter D., Daigneault M.C., Brown E.M., Schroeter K., Allen-Vercoe E. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome*. 2013; 1: 3.
53. Rajagopala S.V., Yooseph S., Harkins D.M., Moncera K.J., Zabokrtsky K.B., Torralba M.G., Tovchigrechko A., Highlander S.K., Pieper R., Sender L., Nelson K. Gastrointestinal microbial populations can distinguish pediatric and adolescent acute lymphoblastic leukemia (ALL) at the time of disease diagnosis. *BMC Genomics*. 2016; 17 (1): 635.

Сведения об авторах:

Антошин Михаил Михайлович – врач-гематолог, аспирант кафедры госпитальной педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Румянцев Сергей Александрович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и гематологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Бельмер Сергей Викторович – д.м.н., профессор; профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва