

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-72-82  
УДК 616.33-008.8-091.8:577.214



# Микробиота желудка у пациентов с диспепсией: метатранскриптомный анализ

Е.А. Куприянова<sup>1</sup>, М.И. Маркелова<sup>1</sup>, Э.А. Зиятдинова<sup>1</sup>, Д.Д. Сафина<sup>1</sup>,  
А.Г. Сафин<sup>1</sup>, И.М. Алиева<sup>1</sup>, Р.К. Залялов<sup>1</sup>, Р.А. Абдулхаков<sup>2</sup>, Т.В. Григорьева<sup>1</sup>,  
С.Р. Абдулхаков<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

**Цель исследования:** оценить состав микробиоты слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 60 пациентов с симптомами диспепсии. Проанализировано по два образца слизистой оболочки желудка каждого пациента — из тела и антрального отдела. В полученных биоптатах определяли наличие инфекции *H. pylori* методом ПЦР, проводили выделение РНК и подготовку библиотек для метатранскриптомного анализа гена *16S rRNA*. Секвенирование осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina, США).

**Результаты.** В группе *H. pylori*-положительных пациентов выявлено снижение видового разнообразия на фоне преобладания бактерий вида *Helicobacter pylori*, что было подтверждено с помощью индекса Шеннона, среднее значение которого составило 3,6 в группе *H. pylori*-положительных и 5,4 в группе *H. pylori*-отрицательных пациентов. В случае отсутствия *H. pylori* наблюдали увеличение представленности бактерий родов *Streptococcus*, *Prevotella* и *Alloprevotella*. Уровень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка варьирует в антральном отделе и теле желудка, в отдельных случаях достигая разницы в 3,5 раза. При сравнении представленности других бактерий в теле и антральном отделе желудка статистически значимых различий выявлено не было.

**Выводы.** Состав микробиоты желудка существенно отличается в зависимости от наличия или отсутствия инфекции *H. pylori*. Наличие *H. pylori* сопровождается снижением видового разнообразия бактерий с преобладанием в составе желудочного микробиома *H. pylori*.

**Ключевые слова:** *H. pylori*, диспепсия, микробиота желудка, метатранскриптом, секвенирование *16S rRNA*

**Финансирование:** работа выполнена в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» за счет средств субсидии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по проекту № FZSM-2023-0013 государственного задания Казанского федерального университета.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Куприянова Е.А., Маркелова М.И., Зиятдинова Э.А., Сафина Д.Д., Сафин А.Г., Алиева И.М., Залялов Р.К., Абдулхаков Р.А., Григорьева Т.В., Абдулхаков С.Р. Микробиота желудка у пациентов с диспепсией: метатранскриптомный анализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):72–82. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-72-82>

## Gastric Microbiota in Patients with Dyspepsia: Metatranscriptomic Analysis

Elena A. Kupriyanova<sup>1</sup>, Maria I. Markelova<sup>1</sup>, Elvira A. Ziyatdinova<sup>1</sup>, Dilyara D. Safina<sup>1</sup>, Airat G. Safin<sup>1</sup>, Ilmira M. Alieva<sup>1</sup>,  
Ramil K. Zalyalov<sup>1</sup>, Rustam A. Abdulkhakov<sup>2</sup>, Tatiana V. Grigoryeva<sup>1</sup>, Sayar R. Abdulkhakov<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Aim:** to assess the composition of the microbiota of the mucous membrane of the body and the antrum of the stomach.

**Materials and methods.** Sixty patients with dyspeptic symptoms were included into the study. Two biopsy samples of the gastric mucosa (from the body of the stomach and the antrum) were obtained from each patient. The presence of *H. pylori* infection was confirmed by PCR; RNA was isolated and then libraries were prepared for metatranscriptomic analysis of the *16S rRNA* gene. Sequencing was performed on MiSeq (Illumina, USA) using MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina, USA).

**Results.** The bacterial diversity decreases with the predominance of *Helicobacter pylori* species in *H. pylori*-positive patients. These results were confirmed by the Shannon index, the average value of which was 3.6 in the *H. pylori*-positive group and 5.4 in the *H. pylori*-negative group. In *H. pylori*-negative patients an increase in the represen-

tation of *Streptococcus*, *Prevotella* and *Alloprevotella* genera was observed. The level of *H. pylori* contamination of the gastric mucosa varies in the antrum and body of the stomach, in some cases reaching a 3.5-fold difference. Representation of other bacteria in the body and antrum of the stomach does not differ significantly.

**Conclusion.** The bacterial composition of the stomach is dependent on the presence of *H. pylori*. *H. pylori* leads to the decrease of the bacterial diversity with the predominance of *H. pylori* in gastric microbiome.

**Keywords:** *H. pylori*, dyspepsia, gastric microbiota, metatranscriptome, 16S rRNA sequencing

**Financial support:** this work was carried out within the framework of the "Priority-2030" strategic academic leadership program with subsidies from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under project No. FZSM-2023-0013 of the state assignment of the Kazan Federal University.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Kupriyanova E.A., Markelova M.I., Ziyatdinova E.A., Safina D.D., Safin A.G., Alieva I.M., Zalyalov R.K., Abdulkhakov R.A., Grigoryeva T.V., Abdulkhakov S.R. Gastric Microbiota in Patients with Dyspepsia: Metatranscriptomic Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):72–82. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-72-82>

## Введение

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека содержит около  $10^{14}$  микробных клеток [1]. При этом микроорганизмы представлены в ЖКТ неравномерно, их количество и разнообразие увеличивается от проксимальных к дистальным отделам ЖКТ, где их содержание является максимальным [2].

На протяжении длительного периода считалось, что желудок является стерильным органом, а слизистая оболочка желудка непригодна для микроорганизмов. Открытие в 1982 г. бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и дальнейшие исследования с использованием современных методов молекулярной биологии опровергли предыдущие представления о стерильности желудка и подтвердили, что вид *H. pylori* является не единственным, способным выжить в кислой среде желудка, а определенные анатомические особенности органа формируют внутри него уникальный бактериальный состав, отличный от других отделов пищеварительного тракта [3].

В настоящее время доказано, что инфекция *H. pylori* может приводить к хроническим воспалительным изменениям слизистой оболочки желудка, а в дальнейшем — к развитию предраковых изменений слизистой оболочки: атрофии, кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии (дисплазии), известных как каскад Соггеа [4]. В связи с этим еще в 1994 г. бактерия *H. pylori* была отнесена Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IACR) Всемирной организации здравоохранения к канцерогенам первой группы [5].

Однако на сегодня известно, что и другие виды бактерий, помимо *H. pylori*, могут провоцировать развитие хронических воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и даже способствовать развитию рака желудка [6]. Вместе с тем остается малоизученным взаимное влияние *H. pylori* и других представителей микробиоты желудка. Предположительно именно эти взаимоотношения в рамках микробного сообщества желудка могут

обуславливать развитие патологических изменений слизистой оболочки и, возможно, способствовать прогрессированию имеющихся заболеваний желудка. Учитывая морфологические и функциональные, в том числе обусловленные продукцией соляной кислоты, особенности различных отделов желудка, очевидно, что микробный состав в разных отделах желудка может отличаться. Это, в свою очередь, и объясняет необходимость забора биоптатов из антрального отдела и тела желудка при проведении диагностики инфекции *H. pylori* с использованием быстрого уреазного теста.

**Цель данного исследования** — оценка состава микробиоты слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка.

## Материалы и методы

### Образцы биологического материала

В исследование были включены пациенты, обратившиеся с диспепсическими жалобами к терапевту и/или гастроэнтерологу Медико-санитарной части ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» и прошедшие эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Отбор пациентов в исследование проводили в соответствии с разработанными критериями включения/невключения.

**Критерии включения:** возраст 18 лет и старше; наличие диспепсических симптомов; отсутствие в анамнезе эрадикационной терапии *H. pylori*; добровольное согласие пациента на участие в исследовании, подтвержденное подписанием формы информированного согласия. **Критерии не включения:** наличие полипов или злокачественного новообразования желудка, выявленное по результатам ЭГДС; наличие в анамнезе сопутствующих состояний и заболеваний, которые могут привести к выраженным изменениям состава микробиоты ЖКТ (воспалительных заболеваний кишечника, синдрома мальабсорбции); наличие ожирения; прием некоторых лекарственных средств (иммуносупрессивные препараты, цитостатики, глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты, пребиотики, пробиотики, регулярный прием ингибиторов

протонной помпы, висмута трикалия дицитрата, нестероидных противовоспалительных препаратов) в течение трех месяцев до момента включения в исследование.

При ЭГДС всем пациентам проводили забор не менее двух биоптатов из антрального отдела и тела желудка.

Всего в исследование были включены 60 пациентов: 49 женщин и 21 мужчина в возрасте от 24 до 67 лет. Было получено 120 биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. Все образцы хранились в стабилизационном растворе RNA later при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол № 20 от 27.12.2019 г.).

### Выделение РНК

Биоптаты слизистой оболочки желудка, хранившиеся в растворе RNA later, размораживали при комнатной температуре. Затем кусочки ткани переносили в пробирки, содержащие смесь 790 мкл реагента TRIzol (Thermo Fisher, США), 10 мкл гликогена, 300 мг стеклянных шариков размером 0,1 мм и один керамический шарик размером 6,35 мм, и гомогенизировали на приборе FastPrep 24 (MP Biomedicals, США) до получения однородного раствора. Дальнейшее выделение проводили по протоколу, рекомендованному производителем, с небольшими модификациями. Добавляли 160 мкл хлороформа, тщательно перемешивали и инкубировали 3 мин при комнатной температуре. Затем смесь центрифугировали 15 мин при скорости 12 000 g и температуре  $4^{\circ}\text{C}$ . Верхнюю водную фазу переносили в чистую пробирку, добавляли 400 мкл изопропилового спирта, перемешивали и оставляли инкубироваться при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение часа. Затем образцы центрифугировали 10 мин при скорости 12 000 g и температуре  $4^{\circ}\text{C}$ , супернатант отбирали, а полученный осадок трижды промывали 800 мкл 75%-ого этанола, центрифугуя 5 мин при скорости 7500 g. Остатки этанола затем отбирали и осадок просушивали в течение 5 мин, после чего растворяли в 50 мкл воды. Выделенную РНК хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Концентрации нуклеиновых кислот были измерены на флуориметре Qubit 2.0 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием наборов реагентов Qubit RNA HS Assay Kit.

### Секвенирование ДНК-библиотек

С выделенной РНК проводили обратную транскрипцию с помощью обратной транскриптазы RNAscribe («Биолабмикс», Россия) для получения кДНК. Данный шаг был необходим для того, чтобы охарактеризовать только метаболически активную часть микробиоты. Для подготовки библиотек с полученной кДНК проводили ПЦР с праймерами к *16S pPHK* (вариабельный участок V3–V4). Секвенирование осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием

набора реагентов MiSeq Reagent Kit v3 (600-cycle) (Illumina, США).

### Анализ данных

В результате секвенирования были получены последовательности региона V3–V4 *16S pPHK* в формате fastq для каждого образца. После предварительной фильтрации ридов по качеству, триминга служебных последовательностей и удаления химерных сиквенсов риды были проанализированы с использованием метагеномного пайплайна QIIME (v. 2). Таксономический состав микробного сообщества оценивали путем присваивания ридам операционных таксономических единиц (operational taxonomic units, OTU). Для этих целей использовали базу референсных последовательностей GreenGenes2. Для оценки метагеномного разнообразия вычисляли индекс Шеннона. Статистическую обработку материала исследования проводили при помощи пакета программного обеспечения Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corp., США).

## Результаты

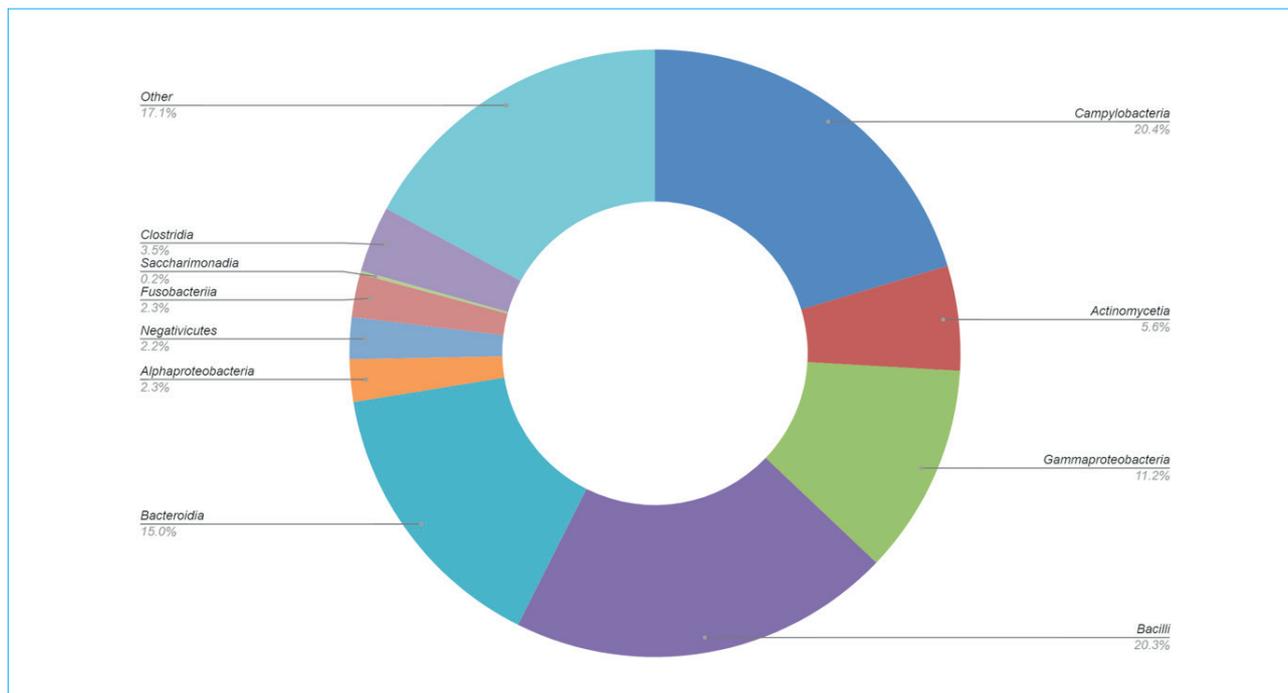
Всего в исследование было включено 120 парных биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка, полученных от 60 пациентов. Однако 28 биообразцов от 14 пациентов были исключены из дальнейшего анализа в связи с малым количеством материала, недостаточным для секвенирования.

На основании данных эндоскопического исследования у 65 % пациентов, включенных в анализ, были выявлены эндоскопические признаки хронического неактивного гастрита без признаков атрофии слизистой оболочки; меньшую часть (33 %) составили пациенты с признаками острого эрозивного гастрита; у одного пациента были выявлены эндоскопические признаки язвенной болезни желудка в стадии обострения.

### Общий бактериальный состав слизистой оболочки желудка

Полученные в ходе секвенирования данные были проанализированы в программной среде QIIME2 и базе данных Greengenes2. Таксономический анализ выявленных OTU показывает, что доминирующими классами в слизистой оболочке желудка у включенных в исследование пациентов являются *Campylobacteria*, *Bacilli*, *Bacteroidia* и *Gammaproteobacteria* – 20,4, 20,3, 15 и 11,2 % соответственно (рис. 1). Оставшиеся классы бактерий, содержание которых в исследуемых образцах составляет 3 % и менее, представлены *Clostridia*, *Alphaproteobacteria*, *Fusobacteria*, *Negativicutes*. Около 17 % от общих метатранскриптомных данных представляют собой мало представленные (< 1 %) и неидентифицированные классы бактерий.

Более детальный анализ образцов кДНК, подвергнутых секвенированию, позволил определить бактериальный состав биоптатов желудка вплоть



**Рисунок 1.** Представленность основных классов бактерий в биоптатах слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка

**Figure 1.** Representation of the main classes of bacteria in biopsy samples of the mucous membrane of the body and antrum of the stomach

до рода и, в некоторых случаях, вида бактерий (рис. 2, 3). При сравнении двух точек забора биоптатов слизистой оболочки (тело и антральный отдел) доминирующая часть бактериально-сообщества остается неизменной: преобладают представители родов *Helicobacter*, *Streptococcus*, *Prevotella* и *Alloprevotella*. Помимо доминирующих представителей, микробиота желудка включает бактерии родов *Veillonella*, *Gemella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Sphingomonas* и *Lawsonella*.

#### **Бактериальный состав микробиоты слизистой оболочки желудка у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных пациентов**

В группу *H. pylori*-положительных по результатам секвенирования были отнесены все пациенты, биообразцы слизистой оболочки желудка которых (хотя бы один из отделов — тело или антральный отдел) содержали более 2 % бактерий *H. pylori* в составе микробиома. Таким образом, статус *H. pylori*-положительных получили образцы 20 пациентов из 46 (43,47 %).

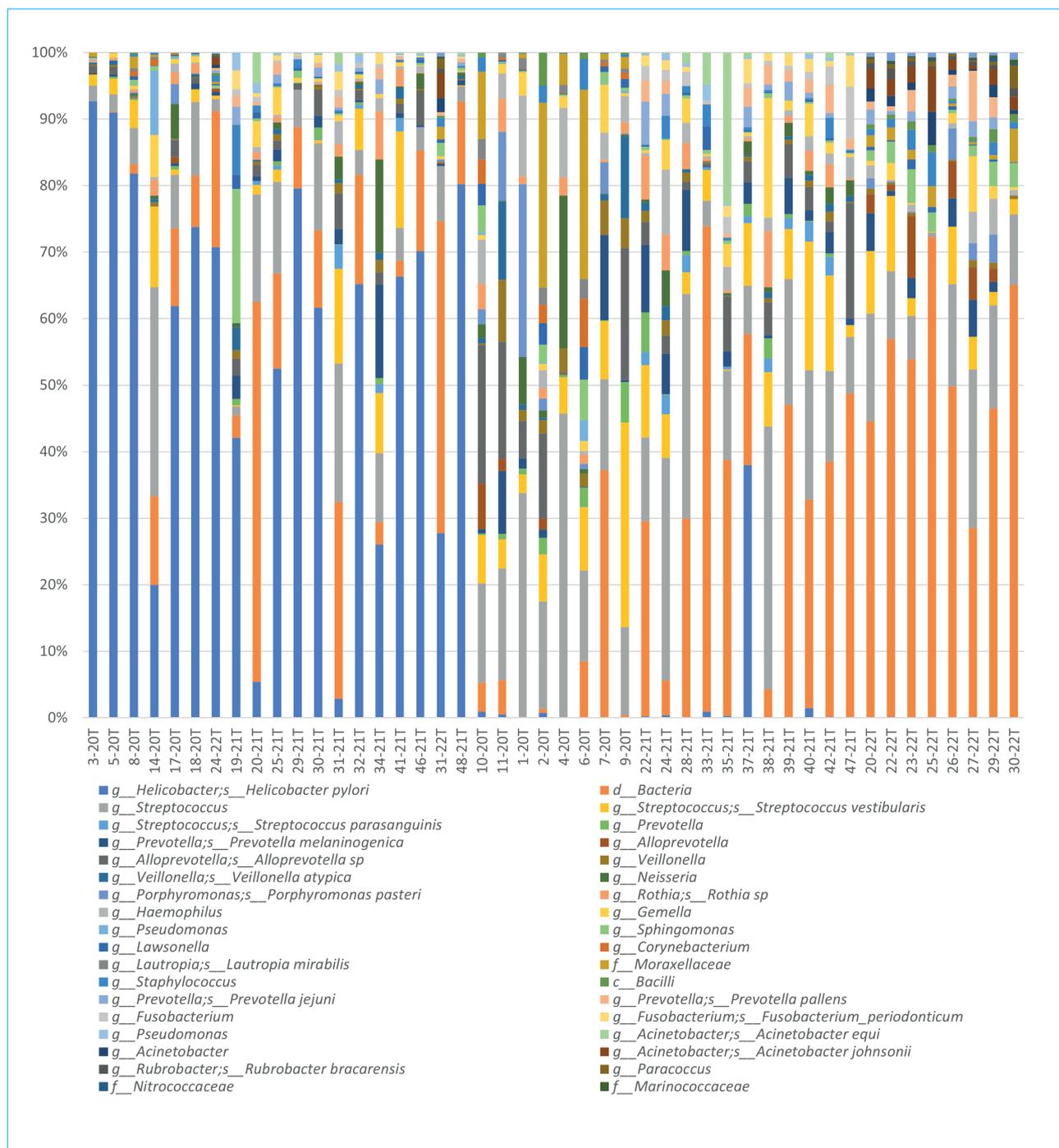
У большинства *H. pylori*-положительных пациентов было обнаружено значительное (до 90 %) доминирование бактерий рода *Helicobacter* (рис. 4). В меньшей степени были представлены бактерии рода *Streptococcus*, в частности вид *Streptococcus vestibularis*, а также родов *Prevotella* и *Alloprevotella*. В случае отсутствия инфекции *H. pylori* (рис. 5) было обнаружено увеличение представленности бактерий родов

*Streptococcus* (40,1 % vs. 15,2 %), *Prevotella* (3,8 % vs. 1,7 %) и *Alloprevotella* (6 % vs. 1,9 %), а также присутствие в большем количестве бактерий родов *Gemella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Sphingomonas*, которые, согласно данным литературы, можно рассматривать в качестве представителей нормальной микробиоты желудка [8].

Снижение видового (таксономического) разнообразия в группе *H. pylori*-положительных пациентов также было подтверждено с помощью индекса Шеннона, среднее значение которого составило 3,6 в группе *H. pylori*-положительных и 5,4 в группе *H. pylori*-отрицательных (рис. 6). Наблюдается взаимосвязь между снижением уровня биоразнообразия и значительным преобладанием в составе микробиоты желудка *H. pylori*-положительных пациентов бактерий *H. pylori*.

#### **Обсемененность *H. pylori* слизистой оболочки разных отделов желудка**

Рекомендации по диагностике инфекции *H. pylori* предполагают необходимость забора биоптатов как из антрального отдела, так и из тела желудка [9]. Это объясняется возможностью колонизации бактерией тела желудка и отсутствием (или обнаружением в меньшем количестве) *H. pylori* в антральном отделе желудка в ряде случаев, например при выраженной атрофии слизистой оболочки антрального отдела. Как видно из рисунка 7, уровень обсемененности бактерией *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела и тела



**Рисунок 2.** Представленность основных родов и видов бактерий в биоптатах слизистой оболочки тела желудка (образцы с 3-20Т по 31-22Т – *H. pylori*-положительные, с 10-20Т по 30-22Т – *H. pylori*-отрицательные)

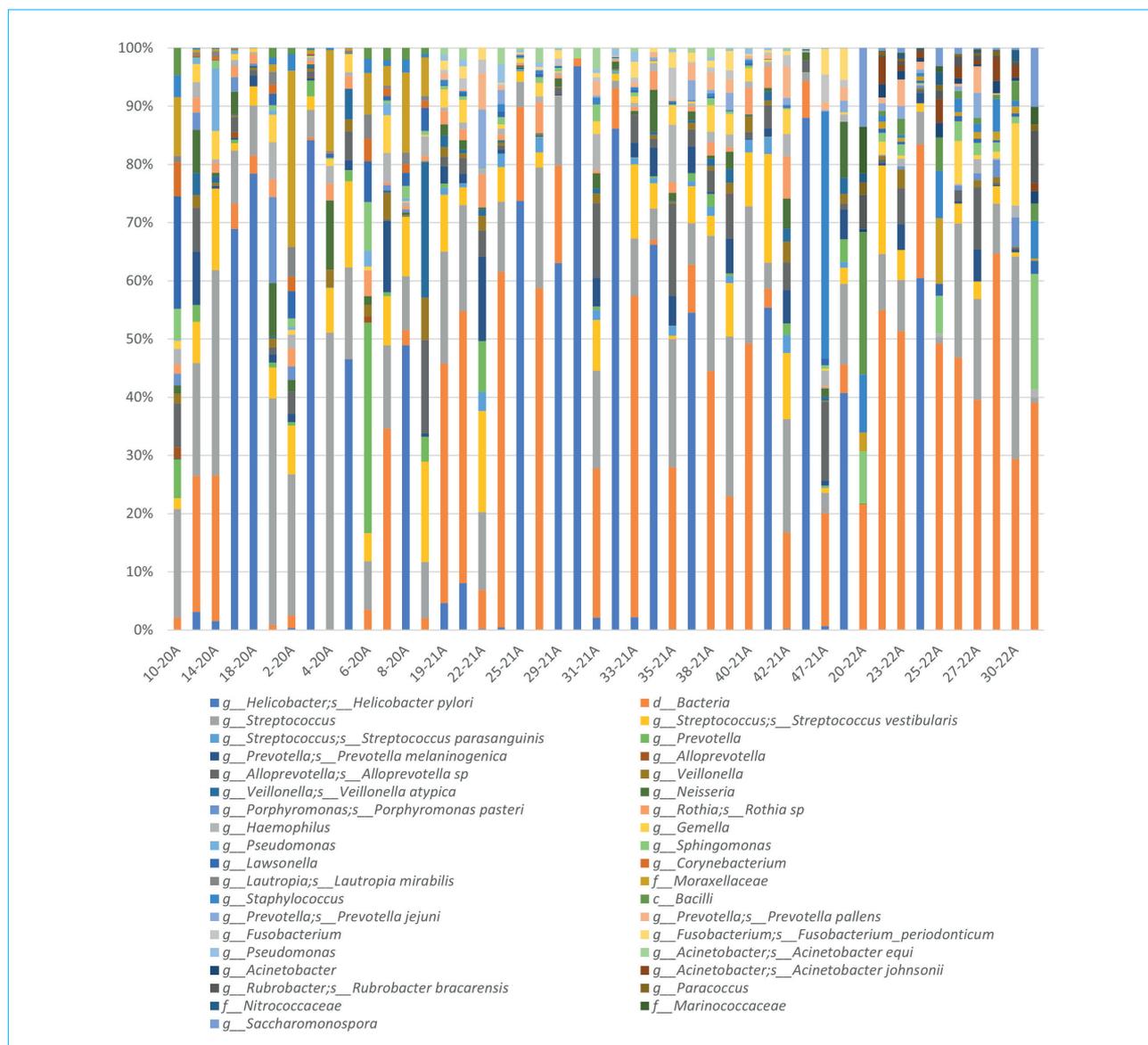
**Figure 2.** Representation of the main genera and species of bacteria in biopsy samples of the mucous membrane of the body of the stomach (samples from 3-20T to 31-22T – *H. pylori*-positive, from 10-20T to 30-22T – *H. pylori*-negative)

желудка значительно отличается у одного и того же пациента. Например, в случае образцов 3-20, 5-20 и 8-20 проценты обсемененности антрального отдела и тела желудка составляют 25 и 87, 33 и 81, 32 и 69 % соответственно.

Подобные вариации могут приводить к ложноотрицательным результатам при классическом

тестировании биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка на наличие инфекции *H. pylori* и подтверждают необходимость забора биоптатов для выявления *H. pylori* из двух разных отделов – тела и антрального отдела желудка.

При сравнении представленности других бактерий в теле и антральном отделе желудка статисти-



**Рисунок 3.** Представленность основных родов и видов бактерий в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка (образцы с 3-20А по 31-22А — *H. pylori*-положительные, с 10-20А по 30-22А — *H. pylori*-отрицательные)

**Figure 3.** Representation of the main genera and species of bacteria in biopsy samples of the mucous membrane of the antrum of the stomach (samples from 3-20A to 31-22A — *H. pylori*-positive, from 10-20A to 30-22A — *H. pylori*-negative)

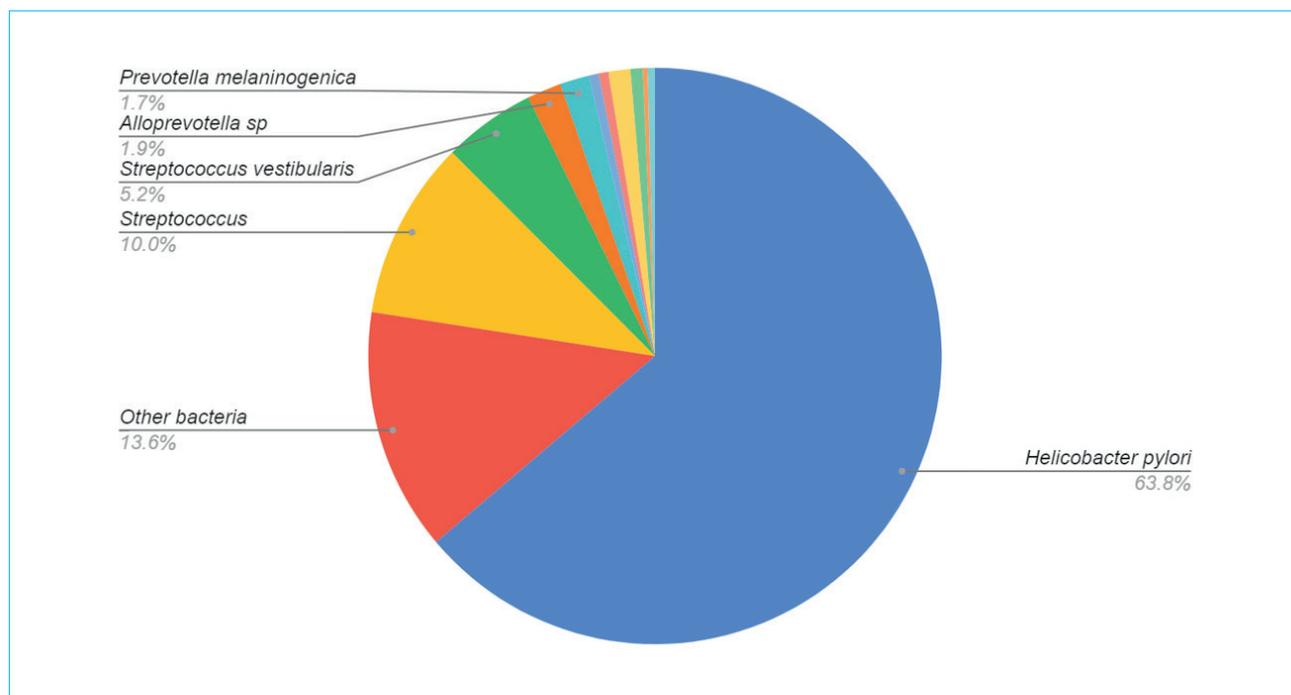
чески значимых различий выявлено не было как в случае *H. pylori*-положительных, так и у *H. pylori*-отрицательных пациентов.

## Обсуждение

В настоящем исследовании был изучен состав микробиоты желудка у пациентов с симптомами диспепсии и различным *H. pylori*-статусом.

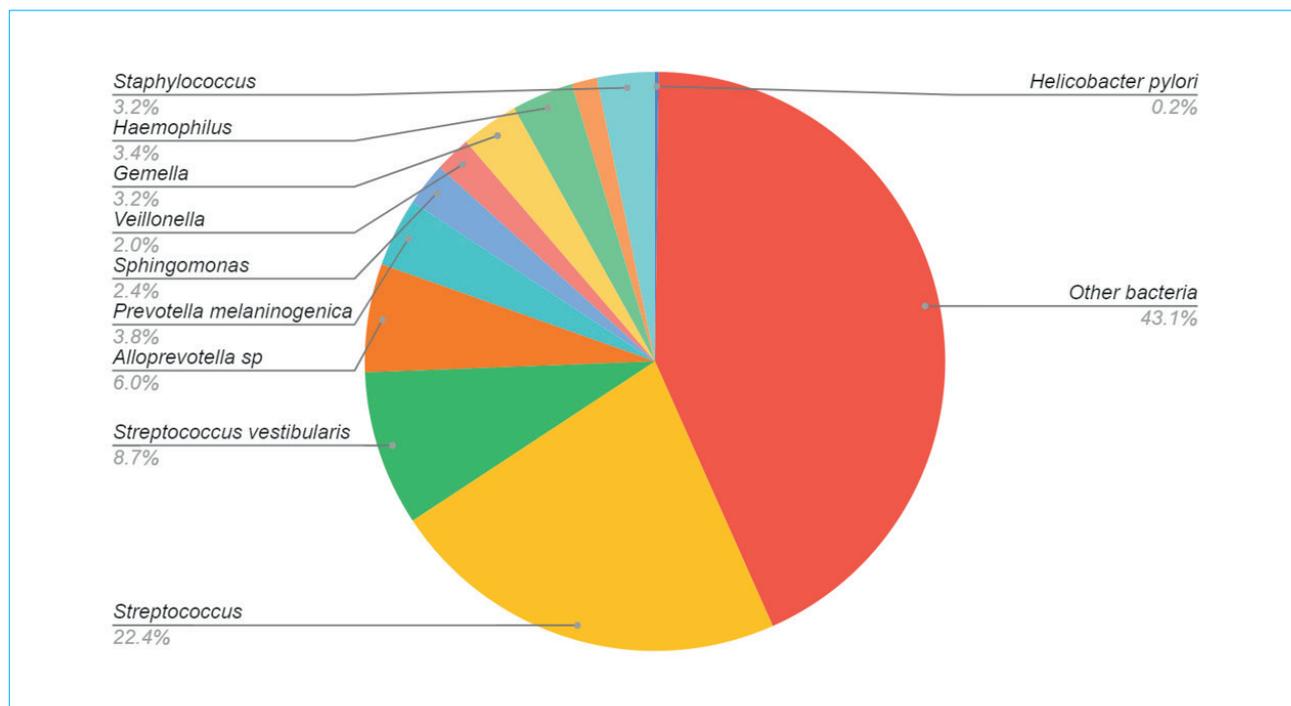
Отличительной особенностью данного исследования является то, что наличие *H. pylori* подтвердили при помощи анализа выделенной РНК с применением метода обратной транскрипции. Данный

метод позволяет охарактеризовать метаболически активную часть микробиоты. В настоящей работе было выявлено, что преобладающими в биоптатах желудка являются представители четырех классов бактерий: *Campylobacteria*, *Bacilli*, *Bacteroidia* и *Gamma*proteobacteria. Согласно данным литературы, данные бактерии являются наиболее часто встречающимися обитателями желудка человека [10]. Результаты настоящего исследования в целом согласуются с результатами аналогичных работ по изучению состава микробиоты желудка, представленными в литературе, в том числе с данными отечественных исследований [6, 11–14]. Однако



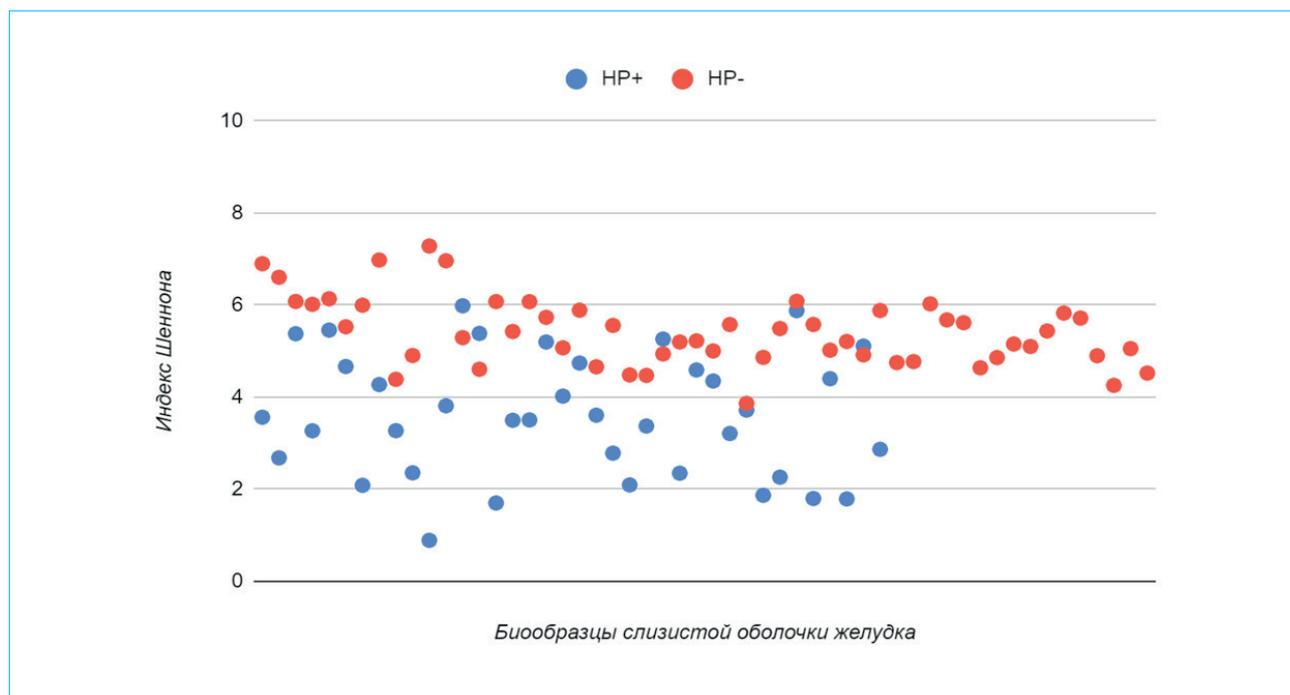
**Рисунок 4.** Представленность различных родов и видов бактерий в микробиоте желудка *H. pylori*-положительных пациентов

**Figure 4.** Representation of various genera and species of bacteria in the gastric microbiota of *H. pylori*-positive patients



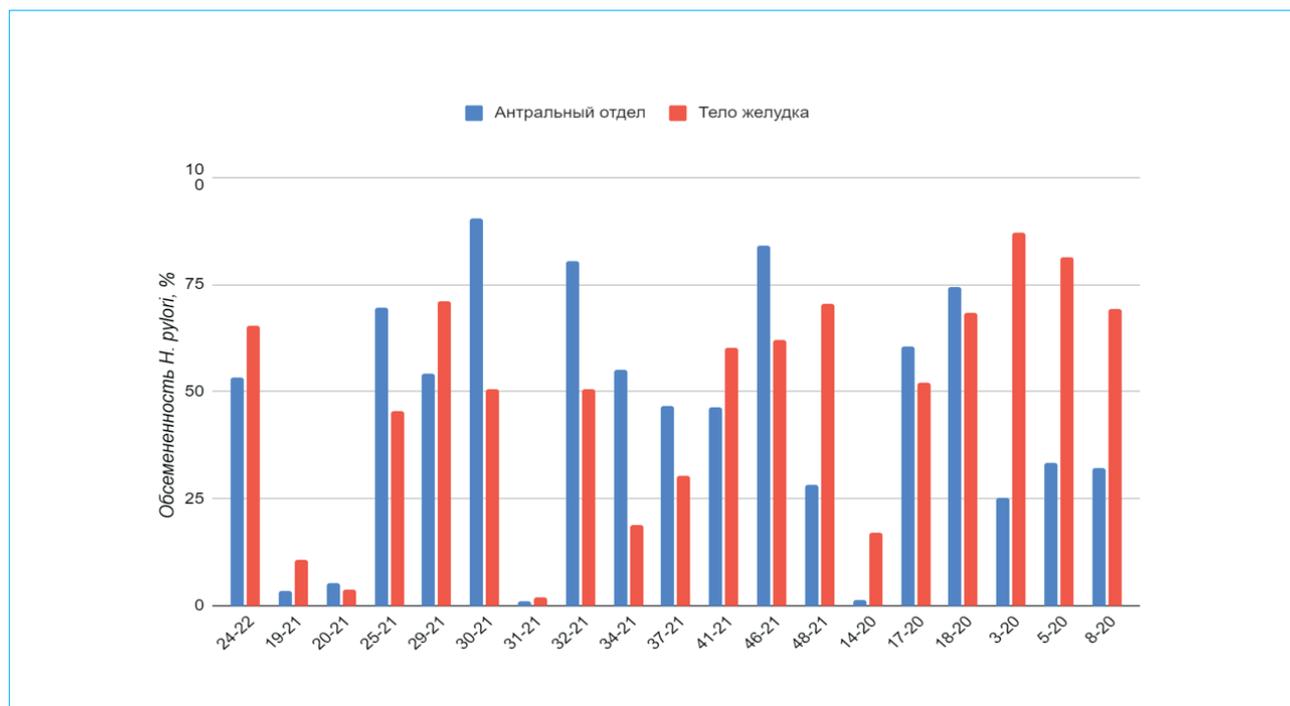
**Рисунок 5.** Представленность различных родов и видов бактерий в микробиоте желудка *H. pylori*-отрицательных пациентов

**Figure 5.** Representation of various genera and species of bacteria in the gastric microbiota of *H. pylori*-negative patients



**Рисунок 6.** Видовое разнообразие микробиоты желудка (индекс Шеннона) в группах *H. pylori*-положительных (HP<sup>+</sup>) и *H. pylori*-отрицательных (HP<sup>-</sup>) пациентов

**Figure 6.** Species diversity of the gastric microbiota (Shannon index) in the groups of *H. pylori*-positive (HP<sup>+</sup>) and *H. pylori*-negative (HP<sup>-</sup>) patients



**Рисунок 7.** Обсемененность *H. pylori* слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка

**Figure 7.** *H. pylori* contamination of the mucous membrane of the body and antrum of the stomach

следует отметить, что в перечисленных исследованиях применялись несколько иные методы изучения состава микробиоты желудка — наиболее часто микробиом был изучен на уровне ДНК бактерий при помощи секвенирования гена *16S рРНК*. Таким образом, бактериальный состав желудка на уровне классов бактерий является сходным для подавляющего большинства людей, и различия могут быть более выраженными на уровне семейств и родов. Выявлено, что качественный состав микробиоты желудка как *H. pylori*-отрицательных, так и *H. pylori*-положительных пациентов сопоставим, однако наблюдаются значительные различия в количественном соотношении представителей микробиоты желудка в сравниваемых группах пациентов, что подтверждает результаты, описанные ранее другими исследователями [15–17].

В случае отсутствия инфекции *H. pylori* показано увеличение представленности бактерий родов *Streptococcus*, *Prevotella* и *Alloprevotella*. В ранее проведенных исследованиях, посвященных изучению состава микробиоты желудка у пациентов с хроническим гастритом, было показано, что существует значимая отрицательная корреляционная связь между наличием *H. pylori* и долей бактерий рода *Streptococcus*: присутствие *H. pylori* сдерживает рост бактерий рода *Streptococcus*, а у *H. pylori*-отрицательных пациентов их количество увеличивается [18]. Также установлено, что при раке желудка происходит увеличение количества и преобладание бактерий рода *Streptococcus* в слизистой оболочке желудка [19,

20], что существенно отличается от состава бактерий здоровых людей или пациентов с хроническим гастритом [21]. В связи с этим *Streptococcus* рассматривается как потенциальный маркер для прогнозирования развития рака желудка [22], однако данный вопрос нуждается в дальнейшем исследовании.

В группе *H. pylori*-положительных пациентов наблюдается преобладание бактерий рода *Helicobacter* (до 90 %), что сопровождается значительным снижением видового разнообразия микробного сообщества. Как известно, биоразнообразие является одной из важнейших характеристик микробиоты: чем больше видовое разнообразие микробного сообщества, тем более оно «надежно» и тем более «стабильным» является состав микробного сообщества. Аналогичного рода изменения бактериального состава микробиоты желудка в группе *H. pylori*-положительных пациентов широко описаны в литературе [23–25]. Большинство авторов сходятся во мнении, что снижение видового разнообразия микробиоты желудка, преобладание бактерий рода *Helicobacter* можно рассматривать в качестве дополнительного фактора «агрессии», способствующего развитию и прогрессированию заболеваний желудка.

Обнадеживающим является тот факт, что вышеописанные изменения состава микробиоты желудка на фоне инфекции *H. pylori* являются потенциально обратимыми и эрадикация бактерии может способствовать восстановлению и увеличению биоразнообразия микробного сообщества желудка [26, 27].

## Литература / References

- Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M., Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: Next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*. 2011;5:71–86. DOI: 10.2147/BTT.S19099
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009
- Petra C.V., Rus A., Dumitrascu D.L. Gastric microbiota: Tracing the culprit. *Clujul Med*. 2017;90(4):369–76. DOI: 10.15386/cjmed-854
- Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784–9. DOI: 10.1056/NEJMoa001999
- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1–241.
- Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R., Nelson K.E., Purdom E.A., Franco F., et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(3):732–7. DOI: 10.1073/pnas.0506653103
- Hunt R.H., Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):121–41. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.009
- Rajilic-Stojanovic M., Figueiredo C., Smet A., Hansen R., Kupcinskas J., Rokkas T., et al. Systematic review: Gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(6):582–602. DOI: 10.1111/apt.15650
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical practice guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* diagnostics and treatment in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
- Doohan D., Rezkiya Y., Waskito L., Vilaichone R., Yamaoka Y., Miftahussurur M. Integrating microbiome, transcriptome and metabolome data to investigate gastric disease pathogenesis: A concise review. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2021;23:e9. DOI: 10.1017/erm.2021.8
- Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Параскевова А.В., Сторонова О.А. и др. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых

- добровольцев. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):36–46. [Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Paraskevova A.V., Storonova O.A., et al. Microbiota of the esophagus and stomach in patients with gastroesophageal reflux disease and healthy volunteers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(4):36–46. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-36-46
12. Amir I., Konikoff F.M., Oppenheim M., Gophna U., Half E.E. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol*. 2014;16(9):2905–14. DOI: 10.1111/1462-2920.12285
  13. Parks D.H., Chuwochina M., Waite D.W., Rinke C., Skarshewski A., Chaumeil P.A., et al. A standardized bacterial taxonomy based on genome phylogeny substantially revises the tree of life. *Nat Biotechnol*. 2018;36(10):996–1004. DOI: 10.1038/nbt.4229
  14. Miao R., Wan C., Wang Z. The relationship of gastric microbiota and *Helicobacter pylori* infection in pediatric population. *Helicobacter*. 2020;25(1):e12676. DOI: 10.1111/hel.12676
  15. Vasapolli R., Schütte K., Schulz C., Vital M., Schomburg D., Pieper D.H., et al. Analysis of transcriptionally active bacteria throughout the gastrointestinal tract of healthy individuals. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1081–92.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.05.068
  16. Maldonado-Contreras A., Goldfarb K.C., Godoy-Vitorino F., Karaoz U., Contreras M., Blaser M.J., et al. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J*. 2011;5(4):574–9. DOI: 10.1038/ismej.2010.149
  17. Chen C.C., Liou J.M., Lee Y.C., Hong T.C., El-Omar E.M., Wu M.S. The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–22. DOI: 10.1080/19490976.2021.1909459
  18. Parsons B.N., Ijaz U.Z., D'Amore R., Burkitt M.D., Eccles R., Lenzi L., et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog*. 2017;13(11):e1006653. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006653
  19. Shao D., Vogtmann E., Liu A., Qin J., Chen W., Abnet C.C., et al. Microbial characterization of esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardia adenocarcinoma from a high-risk region of China. *Cancer*. 2019;125(2):3993–4002. DOI: 10.1002/cncr.32403
  20. Dai D., Yang Y., Yu J., Dang T., Qin W., Teng L., et al. Interactions between gastric microbiota and metabolites in gastric cancer. *Cell Death Dis*. 2021;12(12):1104. DOI: 10.1038/s41419-021-04396-y
  21. Coker O.O., Dai Z., Nie Y., Zhao G., Cao L., Nakatsu G., et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut*. 2018;67(6):1024–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314281
  22. Qi Y.F., Sun J.N., Ren L.F., Cao X.L., Dong J.H., Tao K., et al. Intestinal microbiota is altered in patients with gastric cancer from Shanxi Province, China. *Dig Dis Sci*. 2019;64(5):1193–203. DOI: 10.1007/s10620-018-5411-y
  23. Guo Y., Cao X.S., Zhou M.G., Yu B. Gastric microbiota in gastric cancer: Different roles of *Helicobacter pylori* and other microbes. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;12:1105811. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1105811
  24. Gantuya B., El-Serag H.B., Matsumoto T., Ajami N.J., Qyuntsetseg K., Azzaya D., et al. Gastric microbiota in *Helicobacter pylori*-negative and -positive gastritis among high incidence of gastric cancer area. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):504. DOI: 10.3390/cancers11040504
  25. He C., Peng C., Wang H., Ouyang Y., Zhu Z., Shu X., et al. The eradication of *Helicobacter pylori* restores rather than disturbs the gastrointestinal microbiota in asymptomatic young adults. *Helicobacter*. 2019;24(4):e12590. DOI: 10.1111/hel.12590
  26. Li T.H., Qin Y., Sham P.C., Lau K.S., Chu K.M., Leung W.K. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis. *Sci Rep*. 2017;7:44935. DOI: 10.1038/srep44935
  27. Sung J.J.Y., Coker O.O., Chu E., Szeto C.H., Luk S.T.Y., Lau H.C.H., et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2020;69(9):1572–81. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319826

### Сведения об авторах

**Куприянова Елена Андреевна** — научный сотрудник НИЛ «Мультимиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: fewrandomletters@gmail.com; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9185-4217>

**Маркелова Мария Ивановна** — научный сотрудник НИЛ «Мультимиксные технологии живых систем» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: mimarkelova@gmail.com; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

**Зиятдинова Эльвира Альбертовна** — заведующая клинико-диагностической лабораторией № 1 Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: elvira.ziyatdinova@list.ru; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2449-811X>

### Information about the authors

**Elena A. Kupriyanova** — Researcher, Laboratory of Multiomics Technologies of Living Systems, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: fewrandomletters@gmail.com; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9185-4217>

**Maria I. Markelova** — Researcher, Laboratory of Multiomics Technologies of Living Systems, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: mimarkelova@gmail.com; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7445-2091>

**Elvira A. Ziyatdinova** — Head of the Clinical Diagnostic Laboratory No. 1 of the Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: elvira.ziyatdinova@list.ru; 420043, Kazan, Chekhov str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2449-811X>

**Сафина Дилара Дамировна** — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: dilyarad04@yandex.ru; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-3089>

**Сафин Айрат Габбасович** — врач-эндоскопист, заведующий отделением эндоскопии № 2 Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; заслуженный врач Республики Татарстан. Контактная информация: tabibrkb2@gmail.com; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4689-7058>

**Алиева Ильмира Марсовна** — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: alievai77@mail.ru; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0745-9100>

**Залялов Рамиль Камилевич** — врач-эндоскопист, исполняющий обязанности заведующего эндоскопическим отделением № 1 Медико-санитарной части, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: romazzol@mail.ru; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7459-9878>

**Абдулхаков Рустам Аббасович** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заслуженный врач Республики Татарстан. Контактная информация: gustemabdul@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

**Григорьева Татьяна Владимировна** — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ «Генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Контактная информация: tatabio@inbox.ru; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

**Абдулхаков Сайяр Рустамович\*** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

**Dilyara D. Safina** — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: dilyarad04@yandex.ru; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-3089>

**Airat G. Safin** — Endoscopist, Head of the Endoscopy Department No. 2, Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University; Honored Doctor of the Republic of Tatarstan. Contact information: tabibrkb2@gmail.com; 420043, Kazan, Chekhova str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4689-7058>

**Ilmira M. Alieva** — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist at the Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: alievai77@mail.ru; 420043, Kazan, Chekhova str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0745-9100>

**Ramil K. Zalyalov** — Endoscopist, Acting Head of the Endoscopy Department No. 1 of the Medical-Sanitary Unit, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: romazzol@mail.ru; 420043, Kazan, Chekhova str., 1a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7459-9878>

**Rustam A. Abdulkhakov** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor at the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Honored Doctor of the Republic of Tatarstan. Contact information: rustemabdul@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1509-6776>

**Tatiana V. Grigoryeva** — Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Research Laboratory of Genetics of Microorganisms, Kazan (Volga Region) Federal University. Contact information: tatabio@inbox.ru; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5314-7012>

**Sayar R. Abdulkhakov\*** — Cand. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Internal Disease, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor at the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University. Contact information: sayarabdul@yandex.ru; 420008, Kazan, Kremlyovskaya str., 18. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Поступила: 26.12.2023 Принята: 16.02.2024 Опубликовано: 30.04.2024  
Submitted: 26.12.2023 Accepted: 16.02.2024 Published: 30.04.2024

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author