

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 579.61

1.5.11 – Микробиология (Медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.21.28

РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДКА: РОЛЬ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

*Василий Сергеевич Терещенко¹, Александр Викторович Жестков¹,
Елена Анатольевна Железнова¹, Татьяна Александровна Савинова²,
Артем Викторович Лямин¹

¹Самарский государственный медицинский университет

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Аннотация. Приведены современные представления о желудочном микробиоме. Описаны наиболее часто встречающиеся в желудке микроорганизмы, включая представителей *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*. Показана связь орофарингеального и дуоденального экотопов с желудком. Рассмотрено влияние таких патологий, как гастрит, метаплазия желудочного эпителия и рака желудка, а также воздействие ингибиторов протонной помпы и пробиотиков на сдвиги в качественном и количественном составе микрофлоры желудка.

Ключевые слова: микрофлора желудка, желудочный микробиом, хеликобактер, желудок

Для цитирования: Терещенко В. С., Жестков А. В., Железнова А. В., Савинова Т. А., Лямин А. В. Разнообразие микрофлоры желудка: роль в норме и патологии // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 2. С. 21–28. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.21.28.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

GASTRIC MICROBIOME DIVERSITY IN HEALTH AND DISEASE

Vasiliy S. Tereshchenko¹, Aleksandr V. Zhestkov¹, Elena A. Zheleznova¹,
Tat'yana A. Savinova², Artem V. Lyamin¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. This review article presents the current understanding of the gastric microbiome. The most common microorganisms found in the stomach are described, including the representatives of *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* and *Fusobacteria*. The relationship of the oropharyngeal and duodenal ecotopes to the stomach is shown. The influence of various diseases such as gastritis, gastric epithelium metaplasia and gastric cancer, as well as the effect of proton pump inhibitors and probiotics on shifts in the qualitative and quantitative composition of gastric microflora is described.

Keywords: gastric microflora, gastric microbiome, *Helicobacter*, stomach

For citation: Tereshchenko V. S., Zhestkov A. V., Zheleznova E. A., Savinova T.A., Lyamin A. V. Gastric microbiome diversity in health and disease. Astrakhan Medical Journal. 2020; 17 (2): 21–28. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2. 21.28 (In Russ.).

* © Терещенко В. С., Жестков А. В., Железнова Е. А., Савинова Т. А., Лямин А. В., 2022

Гастроинтестинальный микробиом – это сложная экосистема, развивающаяся с момента рождения человека, состоящая из 10^{13} – 10^{14} микроорганизмов. Большинство из них – это бактерии в кишечнике, однако вирусы и грибы также являются обитателями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) взрослого [1]. Толстый кишечник является своего рода биореактором, где при помощи обитающих там микробов происходит значительная часть метаболизма [2]. В то же время микробиомы других отделов ЖКТ изучены гораздо меньше. Так, на протяжении многих лет вследствие агрессивной среды желудка исследователи считали, что он практически стерилен, а культуры, высеваемые из желудочного сока, выделялись от транзитных микроорганизмов. К факторам агрессивной среды, препятствующим росту микроорганизмов в желудке, относят высокую кислотность (низкие значения pH), наличие протеолитических ферментов в желудочном соке, рефлюкс желчных кислот в желудок и антимикробные свойства окиси азота, образующейся из нитратов слюны [3].

Несмотря на то, что свидетельства культивирования микроорганизмов из желудочного содержимого появились еще в XIX в. [4], по-настоящему представление о микробиоме желудка изменилось только после открытия *Helicobacter pylori* в 1983 г. Развитие молекулярных методов исследования в микробиологии способствовало дальнейшему изучению этой темы. Первое молекулярное исследование микрофлоры желудка показало 10 % бактерий, ранее не выделявшихся из желудка [1]. Помимо бактерий, в желудке также присутствуют грибы, в большинстве своем дрожжеподобные *Candida albicans* [5]. По данным исследований, грибы *Candida* метаболически неактивны в кислой среде желудка [6], однако могут способствовать выживанию некоторых бактерий в желудке за счет эндосимбиотических взаимоотношений, например, как в случае с *H. pylori* [7]. Кроме того, у пациентов с язвой желудка или гастритом повышенная микробная обсемененность кандидами наблюдается чаще, чем у здоровых людей [5].

На состав желудочного микробиома влияют такие факторы, как наличие *H. pylori* у пациента, возраст, общее состояние здоровья человека, пищевые привычки, использование различных лекарственных средств [6, 8]. Рассмотрим состав желудочной микрофлоры в норме, ее связь и взаимодействие с микрофлорой других отделов ЖКТ, изменение микрофлоры желудка при различных патологиях и под влиянием приема лекарственных веществ.

Доминирующими микроорганизмами в желудочном микробиоме являются представители *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*, однако встречаются и представители других типов, включая невыделяемых в настоящий момент [9].

Наиболее изученным и наиболее распространенным представителем микрофлоры желудка является представитель типа протеобактерий *H. pylori*. Он может занимать до 90 % экосистемы и снижать остальное видовое разнообразие микробиома желудка [10]. Хеликобактер обладает целым рядом механизмов, позволяющих ему выживать в кислой среде желудка. Вследствие этого, а также из-за того, что другие микроорганизмы в желудочном микробиоме могут быть транзитными, многие исследователи считали, что хеликобактер является единственным «настоящим» обитателем желудка.

По разным оценкам, обсемененность хеликобактером в популяции составляет более половины населения планеты [11]. Кроме того, часто в случаях, когда *H. pylori* не выявляется традиционными методами, его ДНК определяется при использовании высокочувствительных методов диагностики [12, 13]. Однако стоит помнить, что некоторые желудочные штаммы стрептококков и стафилококков также уреазо-положительны, что может давать ложноположительные анализы на *H. pylori* при использовании только дыхательного уреазного теста [14].

Помимо хеликобактера, исследователи отмечают 5 других родов протеобактерий, часто встречающихся в желудке. Это бактерии родов *Neisseria*, *Haemophilus*, *Escherichia*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter*. Различные исследования упоминают целую плеяду представителей фирмикутов, которые обитают в желудке, однако основными представителями желудочного микробиома являются представители родов *Streptococcus*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Gemella*, *Granulicatella* и *Staphylococcus*. Среди *Bacteroidetes* наиболее типичными представителями желудочного микробиома являются бактерии родов *Prevotella* и *Porphyromonas*. Роды *Carnocytophaga* и *Bacteroides* упоминаются немного в меньшем количестве исследований. О фузобактериях говорят как о представителях нормальной микрофлоры желудка во многих работах, однако они встречаются по всему ЖКТ, выявить их аффинность к какой-либо его части пока не представляется возможным [15].

Помимо упомянутых микроорганизмов, типичными для микробиома желудка являются актинобактерии, такие как *Actinomyces*, *Rothia*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*. Они являются нормальными обитателями верхнего отдела ЖКТ и предположительно участвуют в метаболизме глютена. *Corynebacterium spp.* и *Propionibacterium spp.* часто высеваются с кожи и слизистой верхних

отделов ЖКТ. При этом пропионибактерии обладают выраженными протеолитическими свойствами в кишечнике человека [14].

Видовое разнообразие микробиома желудка на порядок меньше, чем в нижних отделах кишечника. Из-за сходства в спектре микроорганизмов, обнаруживаемых в желудке с флорой ротовой полости и пищевода, многие исследователи считают большинство микроорганизмов в желудке транзитными. Действительно жесткая среда желудка подавляет попадающие в нее микроорганизмы. Исследования показывают, что некоторые типичные представители оральной микрофлоры (*Actinomyces odontolyticus* и *Rothia dentocariosa*) практически не активны в желудке, в отличие, например, от представителей рода *Tannerella* [16, 17].

Желудочная микрофлора подвергается влиянию оральной, однако это работает и в обратную сторону. Было показано, что у пациентов с большим содержанием *H. pylori* микрофлора как двенадцатиперстной кишки, так и ротовой полости и языка значительно отличается от *H. pylori*-негативных пациентов [17]. У людей с хеликобактериозом снижено видовое разнообразие оральной микрофлоры, наблюдается относительное увеличение количества протеобактерий и снижение доли фузобактерий и фирмикотов по сравнению со здоровыми людьми [7].

В целом микрофлора антрального отдела желудка схожа с микрофлорой пищевода (в отличие от микрофлоры тела желудка). Микрофлора пищевода и ротовой полости попадает в желудок при глотании, а из желудка в пищевод при гастро-эзофагальном рефлюксе [18, 19]. При этом считалось, что при рефлюксе изменение микрофлоры направлено в сторону пищевода. Однако исследования показывают, что у пациентов с эзофагитом или пищеводом Баррета состав желудочного микробиома также значительно отличается от здоровых людей [20]. Более того была выявлена связь изменения микрофлоры желудка с раком пищевода: при ранних стадиях сквамозной дисплазии и плоскоклеточного рака пищевода в желудке наблюдалось увеличение представителей порядков *Clostridiales* и *Erysipelotrichales* [21].

Помимо очевидной связи гастральной микрофлоры желудка с микробиомами верхнего отдела ЖКТ, присутствуют данные о сходстве желудочной и дуоденальной микрофлоры [17]. При таких патологиях, как язва желудка и язва двенадцатиперстной кишки, видовое разнообразие микрофлоры между двумя топографиями очень схоже: представители родов *Prevotella*, *Neisseria* и *Streptococcus* были обнаружены и там, и там, хотя и в гораздо меньшей концентрации в желудке (что может быть обусловлено ранее упомянутым влиянием *H. pylori* на видовое разнообразие гастрального микробиома) [22].

Микрофлора желудочного микробиома претерпевает значительные изменения при различных патологиях, таких как гастрит, метаплазия эпителия желудка и рак желудка. Дисбиоз желудка динамичен, его выраженность зависит от стадии рака желудка. Давно известны данные о том, что нарушение гомеостаза микрофлоры желудка приводит к воспалению и различным патологиям, включая рак желудка [8]. Доказано, что обсеменение и пролиферация *H. pylori* в желудке играет ключевую роль в развитии гастритов и нарушении муцинового слоя желудка. Муциновый слой защищает клетки желудочного эпителия от воздействия соляной кислоты, а также является важным местом для колонизации желудка нормальной микрофлорой. Нарушение этого слоя обуславливает развитие хронического гастрита, который в дальнейшем может привести к атрофии и дисплазии желудочного эпителия, что, в свою очередь, может способствовать образованию рака желудка [8, 23]. В то же время при поздних стадиях рака желудка колонизация *H. pylori* снижается, у некоторых пациентов малигнизация происходит уже после эрадикации хеликобактера, это свидетельствует о том, что после определенного этапа развитие рака желудка происходит независимо от наличия хеликобактера [24].

При раке желудка во многих исследованиях было обнаружено относительное увеличение доли родов *Lactobacillus* [25], *Streptococcus* [24], *Staphylococcus*, *Clostridium* и *Fusobacterium* [26]. Дополнительно в некоторых работах отмечалось увеличение представительной оральной микрофлоры в микробиоме желудка: *Lactococcus*, *Bacillus*, *Prevotella*, *Veillonella* и *Leptotrichia* [26], *Achromobacter*, *Citrobacter*, *Rhodococcus*, *Phyllobacterium* [25], *Peptostreptococcus*, *Parvimonas*, *Slackia*, *Dialister* [27]. Также наблюдалось относительное снижение количества представителей родов *Helicobacter*, *Neisseria* [25], *Vogesella*, *Comamonadaceae* и *Acinetobacter* [27]. Интересно, что увеличение веилонелл и лептотрихий наблюдалось не только у пациентов с раком желудка, но и в популяции людей, живущих в регионах с повышенным риском возникновения этой патологии [28]. Противоположный паттерн отмечен относительно *Neisseria*: у пациентов с раком желудка снижалось их относительное содержание в микробиоме желудка [25], а в регионах с низким риском развития рака желудка нейссерии были одним из родов, преобладающих в микрофлоре желудка [28].

Несколько исследований показали, что у пациентов с раком желудка отмечается определенный

профиль микрофлоры желудка [25, 27]. Это свидетельствует о том, что при развитии рака желудка необходимо смотреть не на отдельное увеличение каких-либо микроорганизмов в составе микробиома, а на комплексное изменение микрофлоры и взаимодействие разных ее элементов между собой.

Прием некоторых веществ может оказывать значительное воздействие на микрофлору желудка. Наибольшее внимание в исследованиях влияния различных веществ на состав микрофлоры желудка уделяется ингибиторам протонной помпы (ИПП). Логичным кажется также изучение влияния нестероидных противовоспалительных средств на микробиом желудка, однако в настоящий момент существуют сведения только относительно тонкого кишечника [29].

ИПП имеют двойное действие на микрофлору желудка. С одной стороны, они повышают общую обсемененность желудка, а с другой, изменяют соотношение микроорганизмов внутри этого микробиома. Данные эффекты могут быть связаны с тем, что использование ИПП снижает pH желудка, однако нельзя исключать и другие механизмы воздействия на микрофлору.

Использование ИПП приводит к значительному сдвигу в составе микрофлоры желудка. У пациентов, не принимающих ИПП, наиболее распространенными микроорганизмами в микрофлоре желудка являются *Prevotellaceae* (23 %), затем *Streptococcaceae* (10 %), *Paraprevotellaceae* (7 %) и *Fusobacteriaceae* (5 %). Однако сразу в нескольких работах было показано, что у пациентов, принимающих ИПП, доминирующее положение в микрофлоре желудка занимают *Streptococcus*, смещая *Prevotellaceae* на второе место [30, 31]. Кроме того, увеличивается содержание микробов семейств *Campylobacteriaceae* (5 %) и *Leptotrichiaceae* (4 %). Помимо превотелл, снижается относительное содержание *Porphyromonas*, *Treponema*, *Leptotrichiaceae*, *Haemophilus* и *Fusobacterium* [30]. В то же время при применении ИПП значительно увеличивается видовое разнообразие микрофлоры желудка [32].

Другая группа веществ, оказывающая воздействие на микробиом желудка, – это пробиотики. В исследовании М. Igarashi и соавторов было показано, что использование *Lactobacillus gasseri* OLL2716 (LG21) у пациентов с функциональной диспепсией приводило к изменению микрофлоры желудка в отличие от пациентов из контрольной группы [33]. Однако для более точного определения характера влияния этой группы препаратов на микрофлору желудка требуется проведение дополнительных исследований.

Заключение. Гомеостаз микрофлоры желудка является неотъемлемой частью здоровья человека. Из всех представителей желудочного микробиома *H. pylori* имеет наиболее значительное влияние на других представителей микрофлоры желудка. Дальнейшее изучение влияния хеликобактера на слизистую оболочку желудка и, как следствие, развитие дисбиоза при патогенезе различных заболеваний позволит более комплексно подходить к терапии таких состояний. Однако следует помнить, что, помимо наличия хеликобактера, существует и большое число других факторов, которые воздействуют на количественный и качественный состав микробиоты желудка.

В настоящее время идет активное изучение влияния микрофлоры желудка на развитие различных патологий желудочно-кишечного тракта и ожирения, на фоне приема лекарственных средств. На данный момент большинство работ определяет представителей микрофлоры желудка лишь до порядка, или в лучшем случае до рода. Для более полного и достоверного понимания роли микрофлоры желудка и ее взаимодействия с другими отделами желудочно-кишечного тракта необходимо формирование новых методов забора материала и микробиологической диагностики, стандартизация исследований между различными группами ученых и достаточное количество субъектов исследования. Кроме того, более совершенные методы диагностики (в том числе исследование мРНК микробов) в будущем позволят исключить транзитную микрофлору желудка или микроорганизмы, чья ДНК была обнаружена в желудке в результате распада их клеточной структуры под воздействием жесткой среды желудка.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Gill S. R., Pop M., Deboy R. T., Eckburg P. B., Turnbaugh P. J., Samuel B. S., Gordon J. I., Relman D. A., Fraser-Liggett C. M., Nelson K. E. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome // *Science*. 2006. Vol. 312, no. 5778. P. 1355–1359.
2. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Schulz S., Manowsky J., Verstraelen H., Swidsinski S. Functional anatomy of the colonic bioreactor: Impact of antibiotics and *Saccharomyces boulardii* on bacterial composition in human fecal cylinders // *Systematic and applied microbiology*. 2016. Vol. 39, no. 1. P. 67–75.
3. Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? // *United European gastroenterology journal*. 2015. Vol. 3, no. 3. P. 255–260.
4. Yang I., Nell S., Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach // *FEMS microbiology reviews*. 2013. Vol. 37, no. 5. P. 736–761.
5. Zwolińska-Wcisło M., Budak A., Trojanowska D., Bogdał J., Stachura J. Fungal colonization of the stomach and its clinical relevance // *Mycoses*. 1998. Vol. 41, no. 7-8. P. 327–334.
6. von Rosenvinge E. C., Song Y., White J. R., Maddox C., Blanchard T., Fricke W. F. Immune status, antibiotic medication and pH are associated with changes in the stomach fluid microbiota // *The ISME journal*. 2013. Vol. 7, no. 7. P. 1354–1366.
7. Siavoshi F., Saniee P. Vacuoles of *Candida* yeast as a specialized niche for *Helicobacter pylori* // *World journal of gastroenterology*. 2014. Vol. 20, no. 18. P. 5263–5273.
8. Noto J. M., Peek Jr. R. M. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer // *PLoS pathogens*. 2017. Vol. 13, no. 10. e1006573.
9. Bik E. M., Eckburg P. B., Gill S. R., Nelson K. E., Purdom E. A., Francois F., Perez-Perez G., Blaser M. J., Relman D. A. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006. Vol. 103, no. 3. P. 732–737.
10. Bravo D., Hoare A., Soto C., Valenzuela M. A., Quest A. F. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects // *World journal of gastroenterology*. 2018. Vol. 24, no. 28. P. 3071–3089.
11. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K., Suen M. M. Y., Underwood F. E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D. Y., Wong V. W. S., Wu J. C. Y., Chan F. K. L., Sung J. J. Y., Kaplan G. G., Ng S. C. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 153, no. 2. P. 420–429.
12. Wang L. L., Yu X. J., Zhan S. H., Jia S. J., Tian Z. B., Dong Q. J. Participation of microbiota in the development of gastric cancer // *World journal of gastroenterology*. 2014. Vol. 20, no. 17. P. 4948–4952.
13. Llorca L., Pérez-Pérez G., Urruzuno P., Martínez M. J., Iizumi T., Gao Z., Sohn J., Chung J., Cox L., Simón-Soro A., Mira A., Alarcón T. Characterization of the Gastric Microbiota in a Pediatric Population According to *Helicobacter pylori* Status // *The Pediatric infectious disease journal*. 2017. Vol. 36, no. 2. P. 173–178.
14. Rajilić-Stojanović M., de Vos W. M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota // *FEMS microbiology reviews*. 2014. Vol. 38, no. 5. P. 996–1047.
15. Rajilic-Stojanovic M., Figueiredo C., Smet A., Hansen R., Kupcinskas J., Rokkas T., Andersen L., Machado J. C., Ianiro G., Gasbarrini A., Leja M., Gisbert J. P., Hold G. L. Systematic review: gastric microbiota in health and disease // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020. Vol. 51, no. 6. P. 582–602.
16. Bassis C. M., Erb-Downward J. R., Dickson R. P., Freeman C. M., Schmidt T. M., Young V. B., Beck J. M., Curtis J. L., Huffnagle G. B. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals // *MBio*. 2015. Vol. 6, no. 2. e00037.
17. Schulz C., Schütte K., Koch N., Vilchez-Vargas R., Wos-Oxley M. L., Oxley A. P. A., Vital M., Malfertheiner P., Pieper D. H. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection // *Gut*. 2018. Vol. 67, no. 2. P. 216–225.
18. Walker M. M., Talley N. J. Review article: bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract -- beyond the era of *Helicobacter pylori* // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014. Vol. 39, no. 8. P. 767–779.
19. Gall A., Fero J., McCoy C., Claywell B. C., Sanchez C. A., Blount P. L., Li X., Vaughan T. L., Matsen F. A., Reid B. J., Salama N. R. Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett's Esophagus Cohort // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, no. 6. e0129055.
20. 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 // *Environmental microbiology*. 2014. Vol. 16, no. 9. P. 2905–2914.
21. Nasrollahzadeh D., Malekzadeh R., Ploner A., Shakeri R., Sotoudeh M., Fahimi S., Nasserri-Moghaddam S., Variations of gastric corpus microbiota are associated with early esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia // *Scientific reports*. 2015. Vol. 5, Article number 8820.
22. Chen X., Xia C., Li Q., Jin L., Zheng L., Wu Z. Comparisons Between Bacterial Communities in Mucosa in Patients With Gastric Antrum Ulcer and a Duodenal Ulcer // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2018. Vol. 8, P. 126.
23. Babu S. D., Jayanthi V., Devaraj N., Reis C. A., Devaraj H. Expression profile of mucins (MUC2, MUC5AC and MUC6) in *Helicobacter pylori* infected pre-neoplastic and neoplastic human gastric epithelium // *Molecular cancer*. 2006. Vol. 5. P. 10.

24. Eun C. S., Kim B. K., Han D. S., Kim S. Y., Kim K. M., Choi B. Y., Song K. S., Kim Y. S., Kim J. F. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods // *Helicobacter*. 2014. Vol. 19, no. 6. P. 407–416.
25. Ferreira R. M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I., Costa J. L., Carneiro F., Machado J. C., Figueiredo C. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota // *Gut*. 2018. Vol. 67, no. 2. P. 226–236.
26. Jo H. J., Kim J., Kim N., Park J. H., Nam R. H., Seok Y. J., Kim Y. R., Kim J. S., Kim J. M., Kim J. M., Lee D. H., Jung H. C. Analysis of Gastric Microbiota by Pyrosequencing: Minor Role of Bacteria Other Than *Helicobacter pylori* in the Gastric Carcinogenesis // *Helicobacter*. 2016. Vol. 21, no. 5. P. 364–374.
27. Coker O. O., Dai Z., Nie Y., Zhao G., Cao L., Nakatsu G., Wu W. K., Wong S. H., Chen Z., Sung J. J. Y., Yu J. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis // *Gut*. 2018. Vol. 67, no. 6. P. 1024–1032.
28. Yang I., Woltemate S., Piazuelo M. B., Bravo L. E., Yopez M. C., Romero-Gallo J., Delgado A. G., Wilson K. T., Peek R. M., Correa P., Josenhans C., Fox J. G., Suerbaum S. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia // *Scientific reports*. 2016. Vol. 6. Article number: 18594.
29. Maseda D., Ricciotti E. NSAID–Gut Microbiota Interactions // *Frontiers in pharmacology*. 2020. Vol. 11. Article number: 1153.
30. Parsons B. N., Ijaz U. Z., D'Amore R., Burkitt M. D., Eccles R., Lenzi L., Duckworth C. A., Moore A. R., Tizslavicz L., Varro A., Hall N., Pritchard D. M. 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 pathogens*. 2017. Vol. 13, no. 11. P. e1006653.
31. Paroni Sterbini F., Palladini A., Masucci L., Cannistraci C. V., Pastorino R., Ianiro G., Bugli F., Martini C., Ricciardi W., Gasbarrini A., Sanguinetti M., Cammarota G., Posteraro B. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastric Mucosa-Associated Microbiota in Dyspeptic Patients // *Applied and environmental microbiology*, 2016. Vol. 82, no. 22. P. 6633–6644.
32. Mailhe M., Ricaboni D., Vitton V., Gonzalez J. M., Bachar D., Dubourg G., Cadoret F., Robert C., Delerce J., Levasseur A., Fournier P. E., Angelakis E., Lagier J. C., Raoult D. Repertoire of the gut microbiota from stomach to colon using culturomics and next-generation sequencing // *BMC microbiology*, 2018. Vol. 18, no. 1. Article number: 157.
33. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T., Takahashi S., Hisada T., Tomita J., Koga Y. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia // *BMJ open gastroenterology*, 2017. Vol. 4, no. 1. e000144.

References

1. Gill S. R., Pop M., Deboy R. T., Eckburg P. B., Turnbaugh P. J., Samuel B. S., Gordon J. I., Relman D. A., Fraser-Liggett C. M., Nelson K. E. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*. 2006; 312 (5778): 1355–1359.
2. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Schulz S., Manowsky J., Verstraelen H., Swidsinski S. Functional anatomy of the colonic bioreactor: Impact of antibiotics and *Saccharomyces boulardii* on bacterial composition in human fecal cylinders. *Systematic and applied microbiology*. 2016; 39 (1): 67–75.
3. Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European gastroenterology journal*. 2015; 3 (3): 255–260.
4. Yang I., Nell S., Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. *FEMS microbiology reviews*. 2013; 37 (5): 736–761.
5. Zwolińska-Wcisło M., Budak A., Trojanowska D., Bogdał J., Stachura J. Fungal colonization of the stomach and its clinical relevance. *Mycoses*. 1998; 41 (7-8). P. 327–334.
6. von Rosenvinge E. C., Song Y., White J. R., Maddox C., Blanchard T., Fricke W. F. Immune status, antibiotic medication and pH are associated with changes in the stomach fluid microbiota. *The ISME journal*. 2013; 7 (7): 1354–1366.
7. Siavoshi F., Saniee P. Vacuoles of *Candida* yeast as a specialized niche for *Helicobacter pylori*. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20 (18): 5263–5273.
8. Noto J. M., Peek Jr. R. M. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer. *PLoS pathogens*. 2017; 13 (10): e1006573.
9. Bik E. M., Eckburg P. B., Gill S. R., Nelson K. E., Purdom E. A., Francois F., Perez-Perez G., Blaser M. J., Relman D. A. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103 (3): 732–737.
10. Bravo D., Hoare A., Soto C., Valenzuela M. A., Quest A. F. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. *World journal of gastroenterology*. 2018; 24 (28): 3071–3089.
11. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K., Suen M. M. Y., Underwood F. E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D. Y., Wong V. W. S., Wu J. C. Y., Chan F. K. L., Sung J. J. Y., Kaplan G. G., Ng S. C. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153 (2): 420–429.
12. Wang L. L., Yu X. J., Zhan S. H., Jia S. J., Tian Z. B., Dong Q. J. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20 (17): 4948–4952.

13. Llorca L., Pérez-Pérez G, Urruzuno P, Martinez M. J., Iizumi T., Gao Z., Sohn J., Chung J., Cox L., Simón-Soro A., Mira A., Alarcón T. Characterization of the Gastric Microbiota in a Pediatric Population According to *Helicobacter pylori* Status. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017; 36 (2): 173–178.
14. Rajilić-Stojanović M., de Vos W. M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS microbiology reviews*. 2014; 38 (5): 996–1047.
15. Rajilic-Stojanovic M., Figueiredo C., Smet A., Hansen R., Kupcinskas J., Rokkas T., Andersen L., Machado J. C., Ianiro G., Gasbarrini A., Leja M., Gisbert J. P., Hold G L. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020; 51 (6): 582–602.
16. Bassis C. M., Erb-Downward J. R., Dickson R. P., Freeman C. M., Schmidt T. M., Young V. B., Beck J. M., Curtis J. L., Huffnagle G B. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *MBio*. 2015; 6 (2): e00037.
17. Schulz C., Schütte K., Koch N., Vilchez-Vargas R., Wos-Oxley M. L., Oxley A. P. A., Vital M., Malfertheiner P., Pieper D. H. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection. *Gut*. 2018; 67 (2): 216–225.
18. Walker M. M., Talley N. J. Review article: bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract -- beyond the era of *Helicobacter pylori*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014; 39 (8): 767–779.
19. Gall A., Fero J., McCoy C., Claywell B. C., Sanchez C. A., Blount P. L., Li X., Vaughan T. L., Matsen F. A., Reid B. J., Salama N. R. Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett's Esophagus Cohort. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129055.
20. 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. *Environmental microbiology*. 2014; 16 (9): 2905–2914.
21. Nasrollahzadeh D., Malekzadeh R., Ploner A., Shakeri R., Sotoudeh M., Fahimi S., Nasseri-Moghaddam S., Variations of gastric corpus microbiota are associated with early esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia. *Scientific reports*. 2015; 5: Article number 8820.
22. Chen X., Xia C., Li Q., Jin L., Zheng L., Wu Z. Comparisons Between Bacterial Communities in Mucosa in Patients With Gastric Antrum Ulcer and a Duodenal Ulcer. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2018; 8: 126.
23. Babu S. D., Jayanthi V., Devaraj N., Reis C. A., Devaraj H. Expression profile of mucins (MUC2, MUC5AC and MUC6) in *Helicobacter pylori* infected pre-neoplastic and neoplastic human gastric epithelium. *Molecular cancer*. 2006; 5: 10.
24. Eun C. S., Kim B. K., Han D. S., Kim S. Y., Kim K. M., Choi B. Y., Song K. S., Kim Y. S., Kim J. F. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter*. 2014; 19 (6): 407–416.
25. Ferreira R. M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I., Costa J. L., Carneiro F., Machado J. C., Figueiredo C. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2018; 67 (2): 226–236.
26. Jo H. J., Kim J., Kim N., Park J. H., Nam R. H., Seok Y. J., Kim Y. R., Kim J. S., Kim J. M., Kim J. M., Lee D. H., Jung H. C. Analysis of Gastric Microbiota by Pyrosequencing: Minor Role of Bacteria Other Than *Helicobacter pylori* in the Gastric Carcinogenesis. *Helicobacter*. 2016; 21 (5): 364–374.
27. Coker O. O., Dai Z., Nie Y., Zhao G., Cao L., Nakatsu G., Wu W. K., Wong S. H., Chen Z., Sung J. J. Y., Yu J. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut*. 2018; 67 (6): 1024–1032.
28. Yang I., Woltemate S., Piazuelo M. B., Bravo L. E., Yopez M. C., Romero-Gallo J., Delgado A. G., Wilson K. T., Peek R. M., Correa P., Josenhans C., Fox J. G., Suerbaum S. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Scientific reports*. 2016; 6: Article number 18594.
29. Maseda D., Ricciotti E. NSAID–Gut Microbiota Interactions. *Frontiers in pharmacology*. 2020; 11: Article number 1153.
30. Parsons B. N., Ijaz U. Z., D'Amore R., Burkitt M. D., Eccles R., Lenzi L., Duckworth C. A., Moore A. R., Tiszlavicz L., Varro A., Hall N., Pritchard D. M. 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 pathogens*. 2017; 13 (11): e1006653.
31. Paroni Sterbini F., Palladini A., Masucci L., Cannistraci C. V., Pastorino R., Ianiro G., Bugli F., Martini C., Ricciardi W., Gasbarrini A., Sanguinetti M., Cammarota G., Posteraro B. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastric Mucosa-Associated Microbiota in Dyspeptic Patients. *Applied and environmental microbiology*. 2016; 82 (22). P. 6633–6644.
32. Mailhe M., Ricaboni D., Vitton V., Gonzalez J. M., Bachar D., Dubourg G., Cadoret F., Robert C., Delerce J., Levasseur A., Fournier P. E., Angelakis E., Lagier J. C., Raoult D. Repertoire of the gut microbiota from stomach to colon using culturomics and next-generation sequencing. *BMC microbiology*. 2018; 18 (1): Article number 157.
33. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T., Takahashi S., Hisada T., Tomita J., Koga Y. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ open gastroenterology*. 2017; 4 (1): e000144.

Информация об авторах

В.С. Терещенко, старший лаборант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: basterser@yandex.ru.

А.В. Жестков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

Е.А. Железнова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, доцент, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: elena9446@mail.ru.

Т.А. Савинова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: tianasavinova@gmail.com.

А.В. Лямин, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Information about the authors

V.S. Tereshchenko, Senior laboratory Assistant, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: basterser@yandex.ru.

A.V. Zhestkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

E.A. Zheleznova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: elena9446@mail.ru.

T.A. Savinova, Cand. Sci. (Bio.), Leading researcher of the Laboratory of Molecular Microbiology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: tianasavinova@gmail.com.

A.V. Lyamin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: avlyamin@rambler.ru.*

*Статья поступила в редакцию 09.09.2021; одобрена после рецензирования 29.04.2022; принята к публикации 27.06.2022.

The article was submitted 09.09.2021; approved after reviewing 29.04.2022; accepted for publication 27.06.2022.