

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.34-002-008.87

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.29039/1992-6499-2023-3-33-42

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

* Александр Викторович Жестков, Юлия Аббясовна Халитова,
Юлия Валерьевна Мякишева

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Аннотация. В последние годы, со стремительным развитием молекулярной биологии, геномики, технологии высокопроизводительного секвенирования и технологии биоинформатического анализа, наблюдается активное изучение упускаемого ранее из виду «органа» – кишечной микробиоты. Известно, что микробиота желудочно-кишечного тракта человека играет ключевую роль в метаболических, физиологических, иммунологических и пищеварительных процессах. Микробный состав и колонизация, в свою очередь, зависят от таких факторов, как неонатальный способ родоразрешения, грудное вскармливание, питание, лечение антибиотиками и воздействие окружающей среды в раннем возрасте. Также одним из факторов, влияющих на поддержание гомеостаза, является взаимосвязь между видами бактерий или сообществами видов внутри и вне микробиома. Дисбиоз является ключом к пониманию этиологии различных заболеваний. Хотя патогенез воспалительных заболеваний кишечника до конца не изучен, у пациентов с данной патологией воспаление желудочно-кишечного тракта является общим признаком дисбактериоза кишечника. В настоящее время предоставлено много доказательств того, что дисбактериоз кишечника приводит к нарушению иммунной толерантности, что может вызывать или осложнять течение воспалительных заболеваний кишечника. Таким образом, необходимы исследования, направленные на выяснение роли микробиоты в патогенезе заболеваний. На основе изменений в кишечной микробиоте могут быть разработаны новые диагностические инструменты и возможные методы лечения.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, микробиом, микробиота кишечника.

Для цитирования: Жестков А. В., Халитова Ю. А., Мякишева Ю. В. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 3. С. 33–42. doi: 10.29039/1992-6499-2023-3-33-42.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE ROLE OF THE MICROBIOTA OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Aleksandr V. Zhestkov, Yuliya A. Khalitova, Yuliya V. Myakisheva
Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract. In recent years, with the rapid development of molecular biology, genomics, high-performance sequencing technology and bioinformatic analysis technology, there has been an active study of a previously overlooked “organ” – the intestinal microbiota (GM). It is known that the microbiota of the human gastrointestinal tract plays a key role in metabolic, physiological, immunological and digestive processes. Microbial composition and colonization, in turn, depend on factors such as the neonatal delivery method, breastfeeding,

* © Жестков А.В., Халитова Ю.А., Мякишева Ю.В., 2023

nutrition, antibiotic treatment and environmental exposure at an early age. Also, one of the factors influencing the maintenance of homeostasis is the relationship between bacterial species or communities of species inside and outside the microbiome. Dysbiosis is the key to understanding the etiology of various diseases. Although the pathogenesis of IBD has not been fully studied, in patients with this pathology, inflammation of the gastrointestinal tract is a common sign of intestinal dysbiosis. Currently, there is a lot of evidence that intestinal dysbiosis leads to a violation of immune tolerance, which can cause or complicate the course of IBD.

Thus, research is needed to clarify the role of microbiota in the pathogenesis of diseases. Based on changes in the intestinal microbiota, new diagnostic tools and possible treatment methods can be developed.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, microbiome, gut microbiota

For citation: Zhestkov A. V., Khalitova Yu. A., Myakisheva Yu. V. The role of the microbiota of the gastrointestinal tract in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (3): 33–42. doi: 10.29039/1992-6499-2023-3-33-42. (In Russ.).

Как известно, микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов человека, а именно – симбиотических, комменсальных и патогенных микроорганизмов (также известных как патобионты). Геномы подобных микроорганизмов объединяются в микробиом. Микробиомы существуют в каждой исследованной экологической нише человека: на поверхности кожи, в ротовой полости, в полости пищевода, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в легких и других органах и системах. Исследования микробиома человека в настоящее время достигли критической точки. Выявлены важные корреляции между конкретными микробами и целым рядом заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), злокачественные и аутоиммунные заболевания, метаболические и нейродегенеративные расстройства [1, 2].

Бактериальные виды кишечного микробиома различаются большой степенью разнообразия по сравнению с микробиомом других участков тела. Они обладают множеством видов деятельности, оказывающих значительное влияние на организм человека.

Известно, что ЖКТ содержит более 1 000 видов микроорганизмов, в основном локализующихся в толстой кишке. Большая часть относится к двум различным типам, на которые приходится большинство грамположительных (*Firmicutes*) и грамотрицательных (*Bacteroidetes*) бактерий, а остальные принадлежат к более редким типам, таким как протеобактерии (содержащие роды *Escherichia* и *Helicobacter*) и актинобактерии, а также грибы, вирусы. Все эти микробы в совокупности составляют кишечную микробиоту, изучение которой ускорилося, когда стало возможным секвенирование гена 16S рРНК [3].

Согласно данным, представленным Проектом микробиома человека и базой данных метагеномного анализа MetaHIT, из фекалий человека было выделено порядка 3 000 видов бактерий. Виды были классифицированы на 11 различных типов, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*, составляющими более 90 % микробиома кишечника. Авторами был создан интегрированный каталог генов, включающий в себя полные наборы генов микробиоты кишечника, с помощью которого можно выявить специфические для стран виды бактерий. Данный каталог поможет проводить анализ метагеномных, метатранскриптомных и метапротеомных данных о микробиоте кишечника, что необходимо для понимания патогенеза ВЗК [4].

Динамичная экосистема, в которой доминируют бифидобактерии, формируется после рождения человека и стабилизируется в течение первых 2–3 лет. В течение жизни разнообразие микробного состава увеличивается и достигает наивысшей сложности у взрослого, с несколькими сотнями филоципов видового уровня, в которых преобладают типы *Bacteroidetes* и *Firmicutes*.

С.Н. Лагутина с соавторами на основании анализа метагеномных исследований выделяют три энтеротипа, различающихся по видовому и функциональному составу. Данные энтеротипы распределены по доминированию одного из родов:

- 1 энтеротип – *Bacteroides* (занимающий 80 % данного кластера);
- 2 энтеротип – *Prevotella* (преобладающий у пациентов с ВЗК);
- 3 энтеротип – *Ruminococcus* (встречается чаще у людей, употребляющих большое количество пищевых волокон и крахмала) [5].

Дисбиотическое состояние кишечной микробиоты оказывает неблагоприятное воздействие на организм человека, что приводит к различным хроническим заболеваниям. Механизмы, лежащие в основе воздействия кишечной микробиоты на болезни человека, невероятно сложны. Хронический воспалительный процесс является движущей силой многих из этих состояний.

Как потенциальный биомаркер дисбиоза кишечника рассматривается повышенное соотношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*. Снижение количества бутират-продуцирующих бактерий подтверждает необходимость устранения дефицита масляной кислоты и употребление пробиотиков на основе бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с язвенным колитом (ЯК) [6].

Пациенты с ЯК и болезнью Крона (БК), по-видимому, имеют отличные микробные сообщества как друг от друга, так и от здоровых людей. Предполагалось, что группы бактерий изменяются в составе: либо уменьшаются, либо увеличиваются в связи с ВЗК. Однако неясно, является дисбактериоз причиной воспаления при ВЗК или следствием, вызванным измененной средой в ЖКТ?

M. Martinez-Medina и L.J. Garcia-Gil, рассматривая группу ВЗК, включающую БК и ЯК, пришли к выводу, что данные нозологии приводят к дисбиозу микробиома кишечника и сокращению видового разнообразия. Результатом является пролиферация факультативных анаэробов, адгезивных инвазивных штаммов *E. coli*, активность которых наиболее очевидна в областях, где бактериальные популяции наиболее высоки (толстая кишка), а также где накапливается фекальный материал (терминальная подвздошная кишка и прямая кишка) [7].

R. Caruso и соавторы утверждают, что ВЗК является результатом нарушения регуляции иммунной системы, приводящей к воспалению кишечника и дисбактериозу. Как правило, утрата микробного разнообразия кишечника часто встречается у пациентов с ВЗК. По сравнению со здоровыми людьми кишечная микробиота при ВЗК представляет заметное снижение микробных вариаций, что проявляется в существенном снижении *Firmicutes* при значительном увеличении *Proteobacteria* и *Enterobacter* [8].

M. Agrawal и соавторы подтвердили ранее описанные выводы. В здоровом кишечнике преобладают типы *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, которые способствуют выработке эпителиальных метаболитических субстратов. У пациентов с ВЗК наблюдается снижение разнообразия микробиома и увеличение присутствия протеобактерий, таких как *Enterobacteriaceae* и *Bilophila*, а также некоторых представителей *Bacteroidetes* [9].

Y. Haneishi и соавторы отметили, что пациенты с ВЗК имеют определенную микробиоту кишечника по сравнению со здоровыми участниками [10]. Они указали, что, действительно, микробиота кишечника различается у пациентов с ЯК и БК: у пациентов с ЯК микробиота характеризуется снижением *Clostridium* spp. и увеличением *Escherichia coli* (*E. coli*), у пациентов с БК наблюдается относительное отсутствие *Firmicutes* и *Bacteroidetes* и избыточное представительство энтеробактерий.

В комплексном исследовании S.S. Seyedian и соавторов подтверждают, что уровни *E. coli* и *Bacteroidetes* в нормальной кишечной флоре были выше у людей с ВЗК. Исследователи отметили, что некоторые микроорганизмы, такие как лакто- и бифидобактерии, можно использовать в качестве полезных бактерий, которые могут помочь в лечении ВЗК. Данные микроорганизмы наиболее часто используются в качестве пробиотиков для восстановления и укрепления иммунной функции ЖКТ. Однако пробиотический потенциал некоторых штаммов лактобацилл (например, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*) по сравнению с бифидобактериями еще находится в стадии изучения [6, 11].

Н.М. Касаткина с соавторами определили, что бифидобактерии, лактобактерии и эшерихии являются преобладающими видами в кишечной микрофлоре здоровых людей. Кроме того, в состав микробиоценоза входили следующие роды микробов – *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Candida*, *Klebsiella*, *Clostridium* [12].

Matsuoka K. и соавторы считают, что представительство анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides*, *Escherichia*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* и *Ruminococcus*, в микробиоте кишечника перед рецидивом ЯК уменьшается. У пациентов с БК дисбактериоз наблюдается даже в стадии ремиссии. Установлено, что лекарственные препараты также влияют на состав микробиоты кишечника (например, месалазин). При лечении БК антибиотиками наблюдается резкое усиление дисбактериоза [13].

Представленные исследования показали снижение биоразнообразия в микробном составе кишечника пациентов с ВЗК, характеризующееся увеличением патогенов или патобионтов, например, адгезивно-инвазивной *Escherichia coli* и *Shigella* вид семейства *Enterobacteriaceae* и уменьшение полезных бактерий, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*. Кроме того, от пациентов с ЯК был выделен вид *Fusobacterium varum*, который способен внедряться в клетки эпителия кишки и активировать провоспалительный процесс, вызывающий развитие ЯК. Однако в этих исследованиях учитывалось небольшое количество обследуемых контрольных групп, которых отбирали из категории пациентов гастроэнтерологического отделения после исключения ВЗК [14].

Ученые из Нидерландов F. Imhann и соавторы отобрали 313 пациентов с ВЗК и 582 действительно здоровых обследуемых контрольных групп. Для всех лиц были собраны обширные клинические

данные, лабораторные и эндоскопические данные и проведен анализ геномного влияния на микробиом кишечника. Авторы пришли к выводу о том, что микробные изменения кишечника могут предшествовать началу ВЗК. Высокий показатель генетического риска ВЗК связан с уменьшением рода *Roseburia* в кишечной микробиоте здоровых контрольных групп без какой-либо симптоматики [15].

Способность определенных комменсальных микроорганизмов «цвести» во время воспаления заключается в том, что эти организмы тесно связаны с облигатными патогенами и поэтому имеют модули, позволяющие выживать в экстремальных условиях иммунной активации. Действительно, микроорганизмы, такие как *Bilophila wadsworthia*, могут использовать желчные кислоты, чтобы доминировать в кишечнике и способствовать развитию заболевания, у склонных к колиту, что дает представление о том, как питание может вызвать ВЗК через глубокое воздействие на микробиоту. Также *E. coli*, которая является доброкачественной в гомеостатических условиях, способна использовать оксид азота, образующийся в качестве побочного продукта воспалительной реакции, в качестве источника энергии, что дает значительное преимущество для роста.

Показано, что *E. coli* играет стимулирующую роль во время вспышек ВЗК. По мнению некоторых авторов, активация адгезивной инвазивной *Escherichia coli* (AIEC) наблюдается у пациентов с БК, в то время как диффузно адгезивная *E. coli* (DAEC) активна у пациентов с ЯК. Бактериологический анализ образцов биопсии кишечника и образцов фекалий пациентов с ВЗК показывает увеличение числа штаммов *E. coli*, принадлежащих к филогенетической группе B2, которые обычно известны как внекишечные патогенные *E. coli* (ExPEC) [16].

Как известно, *E. coli* является факультативно-анаэробной грамотрицательной бактерией, заселяющей кишечный тракт младенцев сразу после рождения и поддерживающей нормальный кишечный гомеостаз. На основе генетических и клинических критериев штаммы *E. coli* подразделяются на три группы: комменсальные штаммы (без специализированных факторов вирулентности); кишечные патогенные штаммы (диареогенные) и внекишечные патогенные *E. coli*. По данным литературы, возникновение ВЗК не связано с диареогенными штаммами *E. coli*, однако отмечено, что они вносят свой вклад в развитие воспаления кишки. Известно шесть патогенных типов *E. coli*: энтеропатогенная *E. coli* (EPEC), энтеротоксигенная *E. coli* (ETEC), энтероагрегативная *E. coli* (EAEC), энтероинвазивная *E. coli* (EIEC), диффузно-адгезивная *E. coli* (DAEC), шига-токсин-продуцирующая *E. coli* (STEC) [17].

По филогенетической принадлежности A. Chakraborty и соавторы классифицировали *E. coli* на четыре основные группы – A, B1, B2 и D – на основе следующих трех генов: chuA (ген переноса гема), уjaA (функция неизвестна) и TspE4.C2 (фрагмент ДНК). Комменсальные штаммы *E. coli* принадлежат к группам A (не содержат упомянутые гены), B1 (TspE4.C2) к филогенетической группе B2 относятся наиболее патогенные внекишечные штаммы (chuA, уjaA), а к группе D принадлежат штаммы *E. coli* с низкой вирулентностью (уjaA) [18].

Данные результаты позволяют предположить, что ВЗК-ассоциированная *E. coli* может быть вовлечена в патогенез ВЗК, а также может играть важную роль в рецидивах заболевания у пациентов с ВЗК. Чтобы подтвердить, отражает ли ВЗК патологическую реакцию хозяина на комменсальные бактерии или же приобретение вирулентных свойств конкретными штаммами *E. coli* приводит к возникновению ВЗК, необходимы дополнительные исследования кишечной микробиоты и штаммов *E. coli*, ассоциированных с ВЗК.

На основании этих исследований авторы выдвинули гипотезу о том, что ВЗК вызывается или усугубляется петлей положительной обратной связи, в которой мутации в организме хозяина приводят к неконтролируемому иммунному ответу в ЖКТ и росту количества воспалительных бактерий, что, в свою очередь, усугубляет воспаление [19].

Также у пациентов с БК, помимо бактерий, изменяется разнообразие грибов в толстой кишке, подвздошной кишке и кале. В исследовании с применением молекулярных методов на основе 18S рДНК для характеристики комменсального состава грибов в слизистой оболочке подвздошной кишки и кале у пациентов с БК показано, что существуют значительные различия в разнообразии и составе грибковых сообществ между воспаленной и невоспаленной слизистой оболочкой. Микробиота фекальных грибов нарушена у пациентов с БК по сравнению со здоровыми обследуемыми, что проявляется в увеличении *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Aspergillus albicans* [20].

Кроме того, микробиом в целом изменяется у пациентов с ВЗК по сравнению с микробиомом субъектов, не страдающих ВЗК. Несколько восприимчивых генов, связанных с ВЗК, коррелируют с реакцией хозяина на кишечные бактерии, что позволяет предположить участие микробиоты кишечника в патогенезе ВЗК. Примером могут служить мутации в белке 2, содержащем домен олигомеризации, связывающем нуклеотиды (NOD2), который является индикатором риска БК.

NOD2 является врожденным рецептором для микробного мурамилдипептида и играет важную роль в распознавании микроорганизмов. Комбинированный дефицит NOD2 и CYBB приводит к накоплению муколитического анаэроба *Mucispirillum scheadleri*, способного активировать развитие ВЗК. Полиморфные варианты гена NOD2 связаны с изменениями в численности семейства *Enterobacteriaceae* у пациентов с ВЗК [21].

D. Knights и соавторы демонстрируют в обзоре сложные генетические ассоциации организма хозяина с метаболическим дисбактериозом. К ним также относятся последствия ассоциаций микробиома с TNFSF15, IL12B и с врожденным иммунным ответом, воспалительным ответом и связанное с NOD2 увеличение относительного изобилия *Enterobacteriaceae* [22]. Таким образом, геномный потенциал микробиома человека намного больше, чем у его хозяина, и лечение, питание или лекарственные средства, оказывающие влияние на организм хозяина, также, вероятно, влияют и на микробиом.

Метагеномный подход, при котором объединенные геномы микробного сообщества изучаются во всей их полноте (включая вирусы и грибы), позволил всесторонне охарактеризовать микробиом человека. Он дополняется данными метатранскриптомики, которая определяет набор генов, экспрессируемых конкретным микробным сообществом, а также результатами метаболомных и метапротеомных исследований, которые определяют метаболиты (такие как коротко- и среднецепочечные жирные кислоты) и белки, коллективно продуцируемые (или метаболизирующиеся) микроорганизмами.

Полногеномное секвенирование используется для определения функциональных или ферментативных возможностей идентифицированных микроорганизмов. Некоторые исследования секвенирования 16S рРНК показывают, что микробиом кишечника родственных людей более похож по составу, чем у неродственных людей, а специфические элементы гена хозяина связаны с наследуемостью микробиома кишечника [23].

В Российской Федерации преобладают исследования, посвященные изучению метагеномного состава биоптатов, полученных у пациентов с использованием эндоскопических методов диагностики [24].

С.В. Федосенко с соавторами провели анализ состава кишечной микробиоты методом метагеномного секвенирования. В отличие от здоровых добровольцев, кишечная микробиота у больных ХОБЛ характеризуется присутствием таких представителей *Proteobacteria*, как *Enterobacter*, *Eggerthella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Anaerococcus*, *Pseudomonas*, а также более высокой обсемененностью грибами рода *Candida* [25].

Н.А. Данилова с соавторами проводили таксономический анализ и установили изменения у пациентов с ЯК по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось увеличение *Enterobacteriaceae* и снижение *Lachnospiraceae*, *Rikenellaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Acidaminococcaceae*, *Enterococcaceae*, *Clostridiaceae*. В их числе только вид *Escherichia coli* значительно отличался среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* [26].

Для типирования эпидемиологически значимых штаммов часто используется мультилокусное секвенирование (MLST). Данный метод позволяет определить короткие нуклеотидные последовательности нескольких (от пяти до семи) генов, приведших к полиморфизму. MLST идентифицирует даже небольшое количество нуклеотидных замен, позволяет легко автоматизировать полимеразную цепную реакцию и определить последовательности нуклеотидов.

Метод, называемый IgA-Seq, был реализован учеными из Йельского университета, Нью-Хейвен, с помощью комбинации бактериальной сортировки на основе проточной цитометрии и секвенирования гена 16S рРНК. Современный подход к определению конкретных бактерий, влияющих на восприимчивость к заболеваниям, заключался в идентификации бактерий с высоким содержанием IgA. Известно, что IgA является преобладающим изотипом антител, продуцируемых на поверхности слизистой оболочки, и медиатором кишечного иммунитета. Распознавание кишечных патогенов иммунной системой ЖКТ приводит к выработке высокоаффинного, патоген-специфического IgA, который транспортируется в просвет кишки. В просвете эти антитела могут связывать и «покрывать» патогенные микроорганизмы, а также обеспечивать защиту от инфекций. Предполагается, что таксоны, покрытые высокими концентрациями IgA, ассоциированы с более высокой воспалительной реакцией. В одном из исследований, где использовался данный метод, установлено, что колонизация безмикробных мышей кишечной микробиотой ВЗК человека, характеризующейся высоким уровнем покрытия IgA, вызывала более тяжелые формы колита, чем колонизация микробиотой, характеризующейся низким уровнем покрытия IgA. У пациентов с ЯК и БК доля кишечных бактерий, покрытых IgA, была значительно увеличена по сравнению со здоровыми лицами контрольных групп [27]. Таким образом, можно предположить, что относительные уровни бактериального «покрытия» с IgA коррелируют с величиной воспалительной реакции, вызванной определенным видом кишечных бактерий.

Также надежным способом исследования взаимодействия микробиоты и экспрессии генов является использование модельных организмов: например, сравнение результатов, полученных с безмикробными и традиционно выращенными мышами. Данный подход дает возможность контролировать факторы окружающей среды (включая изменение рациона питания, значительно влияющего на состав микробиоты) и расширить исследование на необходимые параметры. Трансплантация специфических компонентов кишечной микробиоты от больных мышей к здоровым мышам без микробов показала, что некоторые заболевания, в частности колит, метаболическое ожирение, могут передаваться через микробиоту кишечника [28].

Однако Н. Sokol и соавторы показали в исследовании, что определенные компоненты микробиоты кишечника могут способствовать ремиссии при ВЗК, в то время как полная трансплантация микробиоты эффективна против колита и БК [29]. В целом приведенные ранее результаты показывают, что микробиота кишечника может оказывать положительное или отрицательное влияние на здоровье хозяина.

Другое исследование показало, что у пациентов с БК и связанным с ней периферическим спондилоартритом в микробиоте кишечника преобладающим видом стала кишечная палочка, покрытая IgA, по сравнению с людьми без периферического спондилоартрита. Кроме того, колонизация мышей дикого типа без микробов изолятами этой кишечной палочки, покрытой IgA, вызывала ответ Th17, который зависел от присутствия гена *pduC*. Несмотря на то, что этот метод все еще находится в разработке, он может быть важен для выявления потенциальных патобионтов, что имеет прямое значение для стратификации и лечения заболеваний [30]. Помимо этого, установлено, что с количеством клеток Th17 у пациентов с ЯК связано увеличение в три и более раза представителей *Bifidobacterium*, участвующих в воспалительных процессах в просвете кишки [5].

Таким образом, большое количество исследований показало, что микробиота кишечника и ее метаболиты играют ключевую роль в поддержании гомеостаза кишечника и влияют на развитие многих заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, метаболические, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания.

Понимание механизма, лежащего в основе циклов дисбактериоза, может стать основой для профилактики и лечения воспалительных заболеваний кишечника. В дальнейших исследованиях следует оценить преимущества модуляции кишечной микробиоты в качестве защитного фактора от развития воспалительных заболеваний кишечника.

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. Фадеенко Г. Д., Никифорова Я. В. Микробиом человека : общая информация и клиническое значение зубиоза пищеварительного канала // Современная гастроэнтерология. 2019. Т. 109, № 5. С. 65–74.
2. Огородова А. М., Говорун В. М., Федосенко С. В., Картушкина М. А., Салтыкова И. В., Алексеев Д. Г., Кострюкова Е. С., Тяхт А. В., Попенко А. С. Особенности микробиоты кишечника у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13, № 5. С. 55–61.
3. Лоранская И. Д., Халиф И. Л., Болдырева М. Н., Купаева В. А. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 5, № 153. С. 104–111.
4. Li J., Jia H., Cai X., Zhong H., Feng Q., Sunagawa S., Arumugam M., Kultima J.R., Prifti E., Nielsen T., Juncker A. S., Manichanh C., Chen B., Zhang W., Levenez F., Wang J., Xu X., Xiao L., Liang S., Zhang D., Zhang Z., Chen W., Zhao H., Al-Aama J. Y., Edris S., Yang H., Wang J., Hansen T., Nielsen H. B., Brunak S., Kristiansen K., Guarner F., Pedersen O., Doré J., Ehrlich S. D., Bork P., Wang J.; MetaHIT Consortium. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat. Biotechnol. 2014. Vol. 32, no. 8. P. 834–841.

5. Лагутина С. Н., Зуйкова А. А. Особенности биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и метаболическими нарушениями (обзор литературы) // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т. 38, № 2. С. 57–63.
6. Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Жигалова Т. Н., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Авалуева Е. Б., Суворова М. А., Комличенко Э. В. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 1 (137). С. 8–30.
7. Martinez-Medina M., Garcia-Gil L. J. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases : An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity // World J. Gastrointest. Pathophysiol. 2014. Vol. 5, no. 3. P. 213–227.
8. Caruso R., Lo B. C., Núñez G. Host–microbiota interactions in inflammatory bowel disease // Nat. Rev. Immunol. 2020. Vol. 20, no. 7. P. 411–426.
9. Agrawal M., Allin K. H., Petralia F., Colombel J. F., Jess T. Multiomics to elucidate inflammatory bowel disease risk factors and pathways. Nature reviews // Gastroenterology and hepatology. 2022. Vol. 19, no. 6. P. 399–409.
10. Haneishi Y., Furuya Y., Hasegawa M., Picarelli A., Rossi M., Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, no. 4. P. 3817.
11. Seyedian S. S., Nokhostin F., Malamir M. D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease // J. Med. Life. 2019. Vol. 12, no. 2. P. 113–122.
12. Касаткина Н. М., Ильина Н. А. Оценка экологических параметров микробиоты кишечника практически здоровых людей и гастроэнтерологических больных при инвазии *Lambia intestinalis* // Современные проблемы науки и образования. 2008. № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=2439>.
13. Matsuoka K., Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease // Semin Immunopathol. 2015. Vol. 37, no. 1. P. 47–55.
14. Шендеров Б. А., Юдин С. М., Загайнова А. В., Шевырева М. П. Роль комменсальной кишечной микробиоты в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний : *Akkermansia muciniphila* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 11 (159). С. 4–13.
15. Imhann F., Vich Vila A., Bonder M. J., Fu J., Gevers D., Visschedijk M. C., Spekhorst L. M., Alberts R., Franke L., van Dullemen H. M., Ter Steege R., Huttenhower C., Dijkstra G., Xavier R. J., Festen E., Wijmenga C., Zhernakova A., Weersma R. K. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease // Gut. 2018. Vol. 67, no. 1. P. 108–119.
16. Winter S. E., Winter M. G., Xavier M. N., Thiennimitr P., Poon V., Keestra A. M., Laughlin R. C., Gomez G., Wu J., Lawhon S. D., Popova I. E., Parikh S. J., Adams L. G., Tsolis R. M., Stewart V. J., Bäuml A. J. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut // Science. 2013. Vol. 339, no. 6120. P. 708–711.
17. Макарова М. А., Кафтырева Л. А., Матвеева З. Н. Биологические свойства штаммов *E. coli* серогруппы O144, регистрируемые в Санкт-Петербурге как возбудители острых кишечных инфекций // Бактериология. 2018. Т. 3, № 4. С. 12–15.
18. Chakraborty A., Saralaya V., Adhikari P., Shenoy S., Baliga S., Hegde A. Characterization of *Escherichia coli* Phylogenetic Groups Associated with Extraintestinal Infections in South Indian Population // Ann. Med. Health Sci. Res. 2015. Vol. 5, no. 4. P. 241–246.
19. Мякишева Ю. В., Круглов Е. Е., Жестков А. В., Халитова Ю. А. Молекулярно-генетический потенциал вирулентного воздействия изолятов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом // Молекулярная медицина. 2021. № 4. С. 59–64.
20. Li Q., Wang C., Tang C., He Q., Li N., Li J. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn’s disease // J. Clin. Gastroenterol. 2014. Vol. 48, no. 6. P. 513–523.
21. Jarmakiewicz-Czaja S., Zielińska M., Sokal A., Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease : An Update // Genes. 2022. Vol. 13, no. 12. P. 2388.
22. Knights D., Silverberg M. S., Weersma R. K., Gevers D., Dijkstra G., Huang H., Tyler, A. D., van Sommeren S., Imhann F., Stempak J. M., Huang H., Vangay P., Al-Ghalith G. A., Russell C., Sauk J., Knight J., Daly M. J., Huttenhower C., Xavier R. J. Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease // Genome Med. 2014. Vol. 6. P. 107.
23. Полуэктова Е. А., Ляшенко О. С., Шифрин О. С., Шептулин А. А., Ивашкин В. Т. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 2. С. 85–91.
24. Марданов А. В., Бабыкин М. М., Белецкий А. В., Григорьев А. И., Зинченко В. В., Кадников В. В., Кирпичников М. П., Мазур А. М., Недолужко А. В., Новикова Н. Д., Прохорчук Е. Б., Равин Н. В., Скрябин К. Г., Шестаков С. В. Метагеномный анализ динамики изменений состава микробиома кишечника участников эксперимента «Марс-500», имитирующего длительный космический полет // Acta Naturae. 2013. № 3. С. 120–129.
25. Федосенко С. В., Огородова Л. М., Говорун В. М., Карнаушкина М. А., Салтыкова И. В., Алексеев Д. Г., Кострюкова Е. С., Тяхт А. В., Попенко А. С. Анализ таксономического состава кишечной микробиоты больных хронической обструктивной болезнью легких // Уральский медицинский журнал. 2014. № 6. С. 168–173.
26. Данилова Н. А., Абдулхаков С. Р., Григорьева Т. В., Маркелова М. И., Павленко А. В., Тяхт А. В., Дубинкина В. Б., Кострюкова Е. С., Ларин А. К., Скородумова Л. О., Манолов А. И., Одинцова А. Х., Абдулхаков Р. А. Изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 6. С. 54–60.

27. Palm N. W., de Zoete M. R., Cullen T. W., Barry N. A., Stefanowski J., Hao L., Degnan P. H., Hu J., Peter I., Zhang W., Ruggiero E., Cho J. H., Goodman A. L., Flavell R. A. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease // *Cell*. 2014. Vol. 158, no. 5. P. 1000–1010.
28. Sun J., Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer // *Genes Dis*. 2016. Vol. 3, no. 2. C. 130–143. doi: 10.1016/j.gendis.2016.03.004.
29. Sokol H., Landman C., Seksik P., Berard L., Montil M., Nion-Larmurier I., Bourrier A., Le Gall G., Lalande V., De Rougemont A., Kirchgessner J., Dagueneil A., Cachanado M., Rousseau A., Drouet É., Rosenzweig M., Hagege H., Dray X., Klatzman D., Marteau P.; Saint-Antoine IBD Network; Beaugerie L, Simon T. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease : a pilot randomized controlled study // *Microbiome*. 2020. Vol. 3, no. 8. P. 12.
30. Viladomiu M., Kivolowitz C., Abdulhamid A., Dogan B., Victorio D., Castellanos J. G., Woo V., Teng F., Tran N. L., Szczesnak A., Chai C., Kim M., Diehl G. E., Ajami N. J., Petrosino J. F., Zhou X. K., Schwartzman S., Mandl L. A., Abramowitz M., Jacob V., Bosworth B., Steinlauf A., Scherl E. J., Wu H. J., Simpson K. W., Longman R. S. IgA-coated *E. coli* enriched in Crohn's disease spondyloarthritis promote TH17-dependent inflammation // *Sci. Transl. Med*. 2017. Vol. 9, no. 376. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9655.

References

1. Fadeenko G. D., Nikiforova Ya. V. Human microbiome: general information and clinical significance of alimentary canal eubiosis. *Sovremennaya gastroenterologiya = Modern gastroenterology*. 2019; 109 (5): 65–74. doi: 10.30978/MG-2019-5-65. (In Russ.).
2. Ogorodova L. M., Govorun V. M., Fedosenko S. V., Karnaushkina M. A., Saltykova I. V., Alekseyev D. G., Kostyrtikova Y. S., Tyakht A. V., Popenko A. S. Features of the intestinal microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2014; 13 (5): 55–61. (In Russ.).
3. Loranskaya I. D., Khalif I. L., Boldyreva M. N., Kupaeva V. A. Characteristic of microbiome in inflammatory bowel disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 153 (5): 104–111. (In Russ.).
4. Li J., Jia H., Cai X., Zhong H., Feng Q., Sunagawa S., Arumugam M., Kultima J.R., Prifti E., Nielsen T., Juncker A. S., Manichanh C., Chen B., Zhang W., Levenez F., Wang J., Xu X., Xiao L., Liang S., Zhang D., Zhang Z., Chen W., Zhao H., Al-Aama J. Y., Edris S., Yang H., Wang J., Hansen T., Nielsen H.B., Brunak S., Kristiansen K., Guarnier F., Pedersen O., Doré J., Ehrlich S. D., Bork P., Wang J. MetaHIT Consortium. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol*. 2014; 32 (8): 834–841.
5. Lagutina S. N., Zuikova A. A. Features of intestinal microbiota biodiversity in patients with inflammatory intestinal diseases and metabolic disorders (literature review). *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023; 38 (2): 57–63. (In Russ.).
6. Sitkin S. I., Vakhtov T. Ya., Tkachenko E. I., Oreshko L. S., Zhigalova T. N., Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Avalueva E. B., Suvorova M. A., Komlichenko E. V. Intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; (1 (137)): 8–30. (In Russ.).
7. Martinez-Medina M., Garcia-Gil L. J. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World J. Gastrointest. Pathophysiol*. 2014; 5 (3): 213–227.
8. Caruso R., Lo B. C., Núñez G. Host–microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20 (7): 411–426. doi:10.1038/s41577-019-0268-7.
9. Agrawal M., Allin K. H., Petralia F., Colombel J. F., Jess T. Multiomics to elucidate inflammatory bowel disease risk factors and pathways. *Nature reviews. Gastroenterology and hepatology*. 2022; 19 (6): 399–409.
10. Haneishi Y., Furuya Y., Hasegawa M., Picarelli A., Rossi M., Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24 (4): 3817. doi:10.3390/ijms24043817.
11. Seyedian S. S, Nokhostin F., Malamir M. D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J. Med. Life*. 2019; 12 (2): 113–122. doi:10.25122/jml-2018-0075.
12. Kasatkina N. M., Il'ina N. A. Assessment of environmental parameters of the intestinal microbiota of practically healthy people and gastroenterological patients with *Lamblia intestinalis* invasion. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2008; (1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=2439>. (In Russ.).
13. Matsuoka K., Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease // *Semin Immunopathol*. 2015; 37 (1): 47–55. doi:10.1007/s00281-014-0454-4.
14. Shenderov B. A., Yudin S. M., Zagaynova A. V., Shevyreva M. P. The role of commensal gut bacteria in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease: *Akkermansia muciniphila*. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; (11 (159)): 4–13. (In Russ.).
15. Imhann F, Vich Vila A, Bonder M. J., Fu J., Gevers D., Visschedijk M. C., Spekhorst L. M., Alberts R., Franke L., van Dulleman H. M., Ter Steege R., Huttenhower C., Dijkstra G., Xavier R. J., Festen E., Wijmenga C., Zhernakova A., Weersma R.K. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018; 67 (1): 108–119. doi:10.1136/gutjnl-2016-312135.
16. Winter S. E., Winter M. G., Xavier M. N., Thiennimitr P., Poon V., Keestra A. M., Laughlin R. C., Gomez G., Wu J., Lawhon S. D., Popova I. E., Parikh S. J., Adams L. G., Tsolis R. M., Stewart V. J., Bäuml A. J. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science*. 2013; 339 (6120): 708–711. doi:10.1126/science.1232467.

17. Makarova M. A., Kaftyreva L. A., Matveeva Z. N. Biological properties of *E. coli* strains of serogroup O144 registered in St. Petersburg as pathogens of acute intestinal infections. *Bakteriologiya = Bacteriology*. 2018; 3 (4): 12–15. (In Russ.).
18. Chakraborty A., Saralaya V., Adhikari P., Shenoy S., Baliga S., Hegde A. Characterization of *Escherichia coli* Phylogenetic Groups Associated with Extraintestinal Infections in South Indian Population. *Ann. Med. Health Sci. Res*. 2015; 5 (4): 241–246.
19. Myakisheva Yu. V., Kruglov E. E., Zhestkov A. V., Khalitova Yu. A. Molecular genetic potential of virulent effects of *Escherichia coli* isolates isolated from patients with ulcerative colitis. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular medicine*. 2021; 4: 59–64. (In Russ.).
20. Li Q., Wang C., Tang C., He Q., Li N., Li J. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease. *J. Clin. Gastroenterol*. 2014; 48 (6): 513–523.
21. Jarmakiewicz-Czaja S., Zielińska M., Sokal A., Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes*. 2022; 13 (12): 2388.
22. Knights D., Silverberg M. S., Weersma R. K., Gevers D., Dijkstra G., Huang H., Tyler, A. D., van Sommeren S., Imhann F., Stempak J. M., Huang H., Vangay P., Al-Ghalith G. A., Russell C., Sauk J., Knight J., Daly M. J., Huttenhower C., Xavier R. J. Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. *Genome Med*. 2014; 6: 107. doi: 10.1186/s13073-014-0107-1.
23. Poluektova E. A., Lyashenko O. S., Shifrin O. S., Sheptulin A. A., Ivashkin V. T. Modern methods of studying the microflora of the human gastrointestinal tract. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologiiyu = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, coloproctology*. 2014; 2: 85–91. (In Russ.).
24. Mardanov A. V., Babykin M. M., Beletskiy A. V., Grigor'ev A. I., Zinchenko V. V., Kadnikov V. V., Kirpichnikov M. P., Mazur A. M., Nedoluzhko A. V., Novikova N. D., Prokhorchuk E. B., Ravin N. V., Skryabin K. G., Shestakov S. V. Metagenomic analysis of dynamics changes in the composition of the gut microbiome of participants in the Mars-500 experiment simulating a long space flight. *Acta Naturae*. 2013; 3: 120-129. (In Russ.).
25. Fedosenko S. V., Ogorodova L. M., Govorun V. M., Karnaushkina M. A., Saltykova I. V., Alekseev D. G., Kostriukova E. S., Tyakht A. V., Popenko A. S. Analysis of the taxonomic composition of the intestinal microbiota of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2014; 6: 168–173. (In Russ.).
26. Danilova N. A., Abdulkhakov S. R., Grigor'eva T. V., Markelova M. I., Pavlenko A. V., Tyakht A. V., Dubinkina V. B., Kostriukova E. S., Larin A. K., Skorodumova L. O., Manolov A. I., Odintsova A. Kh., Abdulkhakov R.A. Changes in the composition of the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2017; (6): 54–60. (In Russ.).
27. Palm N. W., de Zoete M. R., Cullen T. W., Barry N. A., Stefanowski J., Hao L., Degnan P. H., Hu J., Peter I., Zhang W., Ruggiero E., Cho J. H., Goodman A. L., Flavell R. A. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2014; 158 (5): 1000–1010.
28. Sun J., Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Genes Dis*. 2016; 3 (2): 130–143. doi: 10.1016/j.gendis.2016.03.004.
29. Sokol H., Landman C., Seksik P., Berard L., Montil M., Nion-Larmurier I., Bourrier A., Le Gall G., Lalande V., De Rougemont A., Kirchesner J., Dagueneil A., Cachanado M., Rousseau A., Drouet É., Rosenzweig M., Hagege H., Dray X., Klatzman D., Marteau P.; Saint-Antoine IBD Network Beaugier L, Simon T. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*. 2020; 3 (8): 12.
30. Viladomiu M., Kivoolowitz C., Abdulhamid A., Dogan B., Victorio D., Castellanos J.G., Woo V., Teng F., Tran N. L., Szczesnak A., Chai C., Kim M., Diehl G. E., Ajami N. J., Petrosino J. F., Zhou X. K., Schwartzman S., Mandl L. A., Abramowitz M., Jacob V., Bosworth B., Steinlauf A., Scherl E. J., Wu H. J., Simpson K. W., Longman R. S. IgA-coated *E. coli* enriched in Crohn's disease spondyloarthritis promote TH17-dependent inflammation. *Sci. Transl. Med*. 2017; 9 (376). doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9655.

Информация об авторах

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

Ю.А. Халитова, ассистент кафедры общей и молекулярной биологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: yu.a.halitova@samsmu.ru.

Ю.В. Мякишева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей и молекулярной биологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: yu.v.myakisheva@samsmu.ru.

Information about the authors

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

Yu.A. Khalitova, Assistant of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: yu.a.khalitova@samsmu.ru.

Yu.V. Myakisheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: yu.v.myakisheva@samsmu.ru.*

* Статья поступила в редакцию 22.08.2023; одобрена после рецензирования 28.08.2023; принята к публикации 29.09.2023.

The article was submitted 22.08.2023; approved after reviewing 28.08.2023; accepted for publication 29.09.2023.