



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-4-13

Роль комменсальной кишечной микробиоты в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний: *Akkermansia muciniphila*

Шендеров Б. А.¹, Юдин С. М.¹, Загайнова А. В.¹, Шевырева М. П.^{1,2}

¹ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Минздрава России, 119992, Москва, Россия

² ФГАУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Минздрава России, 119991, Москва, Россия

The role of commensal gut bacteria in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease: *Akkermansia muciniphila*

B. A. Shenderov¹, S. M. Yudin¹, A. V. Zagaynova¹, M. P. Shevyreva^{1,2}

¹ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, 119992, Moscow, Russia

² L. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Для цитирования: 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;159(11): 4–13.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-4-13

For citation: 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*. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11): 4–13. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-4-13

✉ Corresponding author:

Шендеров Борис Аркадьевич
Boris A. Shenderov
Scopus Author ID: 10639712000
shenderof@yandex.ru

Шендеров Борис Аркадьевич, лаборатория санитарной бактериологии и паразитологии, главный научный сотрудник, профессор, д.м.н.

Юдин С. М., директор, профессор, д.м.н.

Загайнова А. В., заведующий лабораторией санитарной бактериологии и паразитологии, кандидат биологических наук

Шевырева М. П., зам. директора по научной работе, профессор, д.м.н.

Boris A. Shenderov

Boris A. Shenderov, MD, Professor, Doctor of Medical Science, Main researcher of Bacteriology & Parasitology Laboratory.

Scopus Author ID: 10639712000, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3298-6508>

Sergey M. Yudin, MD, Professor, Doctor of Medical Science, Director

Anzhelika V. Zagaynova, Candidate of biological Science, Head of the laboratory of bacteriology and Parasitology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4772-9686>

Marina P. Shevyreva, MD, Professor, Doctor of Medical Science, Deputy Director for scientific work

Резюме

Болезнь Крона и язвенный колит являются хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ВЗК), имеющие все возрастающую социально-медицинскую и экономическую значимость для человека. Хотя этиопатогенез ВЗК не полностью установлен, полагают, что дисбаланс кишечной микробиоты желудочно-кишечного тракта и модификация кишечной иммунной системы являются важнейшими запускающими механизмами риска, развития и прогрессирования ВЗК, их хронизации и активации. Эпидемиологические, микробиологические и иммунологические исследования выявили некоторые патогенные и комменсальные кишечные бактерии, способные индуцировать нарушения локальных иммунных ответов и предрасполагать риск ВЗК.

В обзоре рассматривается механизм участия комменсальных кишечных анаэробных грамотрицательных *Akkermansia muciniphila* в деструкции и метаболизации мукозного слоя кишечника и модуляции эпигенетических механизмов, физиологических, метаболических, иммунных и сигнальных функций, ассоциированных с развитием ВЗК. Обсуждаются вопросы использования и ограничения применения этих живых комменсальных бактерий

и их низкомолекулярных компонентов и метаболитов в профилактике и лечения ВЗК. Рассматриваются и другие нелекарственные приемы и стратегии профилактики ВЗК

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника, этиопатогенез, комменсальная микробиота кишечника, *Akkermansia muciniphila*, дисфункции локальных иммунных ответов, кишечное воспаление, пробиотики, метаболиты, трансплантация фекальной микробиоты, нелекарственные приемы при ВЗК

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) has increasing socio-medical and economic significance for humans. Although the aetiopathogenesis of IBD is not fully established, it is believed that the imbalance of intestinal microbiota of the gastrointestinal tract and modification of the intestinal immune system are the most important triggering mechanisms of risk, development and progression of IBD, their relapses and activation. Epidemiological, microbiological and immunological studies have identified some pathogenic and commensal intestinal bacteria that can induce disturbances of local immune responses and predispose the risk of IBD.

The review deals with the mechanism of participation of commensal intestinal anaerobic gram-negative *Akkermansia muciniphila* in the destruction and metabolism of the intestinal mucosa and modulation of epigenetic mechanisms, physiological, metabolic, immune and signal functions associated with the development of IBD. The use and limitations of these living bacterial commensals and their low molecular weight components and metabolites in the prevention and treatment of IBD are discussed. Challenges, limitations and potential improvement strategies using some commensal anaerobic bacteria and fecal microbiota transplantation in IBD are also considered.

Keywords: inflammation bowel disease, aetiopathogenesis, commensal gut microbiota, *Akkermansia muciniphila*, dysfunction of local immune responses, intestinal inflammation, probiotics, metabiotics, FMT, clinical application in IBD

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (язвенный колит, связанный преимущественно с толстым кишечником, и болезнь Крона (БК), вовлекающая любые области желудочно-кишечного тракта), характеризуются фазами активации и ремиссии [1]. В настоящее время ВЗК рассматривают как наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта. Более миллиона в США и 2,5 миллиона жителей в Европе страдают ЯК и БК; ВЗК отмечаются у 0,5% населения земного шара и представляют все возрастающую социально-медицинскую и экономическую проблему человечества [23]. Следует иметь в виду, что у больных ВЗК достаточно часто (до 50%) наблюдаются и внекишечные клинические проявления, затрагивающие суставы, кожу и глаза [4, 5]. Этиопатогенез ВЗК до настоящего времени окончательно не установлен. Современные экспериментальные и клинические исследования позволяют предположить, что в основе этой хронической патологии пищеварительного тракта лежит сложное взаимодействие кишечных бактерий, местного иммунитета, генетические и эпигенетические особенности хозяина. При этом состояние иммунитета и кишечной микробиоты в желудочно-кишечном тракте предлагают рассматривать как наиболее объективные биомаркеры риска ВЗК у конкретного человека [4–10]. Хотя у больных язвенного колита (ЯК) и болезнью Крона (БК) идентифицированы более десятка различных генетических нарушений (например, полиморфизмы генов клеток врожденного иммунитета, генетические дефекты в эпителиальном барьере слизистой, в генах, кодирующих продукцию β -катенина, клаудинов, окклюдина-1 и другие), большинство из этих нарушений схожи у обоих вариантов ВЗК [1, 4, 7, 11, 12]. Детализация механизмов позволила выявить у больных, имеющих предрасположенность

к ВЗК, хроническое воспаление мукозного слоя и подлежащих тканей кишечника, повреждения их барьерной функции, наличие выраженного микробиологического дисбаланса желудочно-кишечного тракта, повышенные или измененные локальные и системные нарушения иммунных ответов на различные микробные и пищевые антигены, измененные эпигенетические ответы эпителиальных, иммунных, нервных и гормональных клеток пищеварительного тракта к специфическим факторам окружающей среды, особенностям питания и образа жизни [4, 11, 13]. Поскольку большинство микробных и пищевых антигенов проникает в организм через слизистые пищеварительного тракта [14], состояние мукозного слоя играет ключевую роль в развитии иммунных ответов. Мукозный слой в пищеварительном тракте служит барьером между ним и кишечной микробиотой и участвует в переваривании пищевых и микробных субстратов и проникновении образующихся низкомолекулярных компонентов в муколитические бактерии, эпителиальные и иммунные клетки нижних слоев кишечника [15, 16]. Расположенные в мукозном слое гоблет клетки продуцируют как муцины, так и различные пептиды, требующиеся для роста и восстановления поврежденных эпителиальных клеток. Здесь же расположены эндокринные клетки, синтезирующие нейрогормональные молекулы, и Пенет клетки, локализованные в криптах мукозного слоя кишечника и секретирующие антимикробные пептиды (дефензины). В мукозном и эпителиальном защитном барьере участвуют также лизоцим, комплемент, криптидин, лактоферрин, маннан-связывающий протеин и разнообразные антимикробные дефензины, включая антимикробный лектин RegIII γ . Секретируемые IgA также вносят значительный вклад в защитную

барьерную функцию кишечника [14, 17, 18]. Анти-микробные пептиды и RegIII γ удерживают микробиоту в просвете кишечника, создавая барьер, обозначаемый термином «демилитаризованная зона – “demilitarized zone” [17]. Микроб-ассоциируемые молекулярные паттерны (МАМП) взаимодействуют со специальными паттерн-распознающими сенсорными рецепторами (ПРСР) макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов, эпителиальных и других клеток. Среди ПРСР идентифицированы TLR- схожие рецепторы (в настоящее время в различных клетках человека их выявлено не менее 10), NOD –схожие рецепторы (их идентифицировано уже более двадцати), GPR41 и GPR43-белковые рецепторы, взаимодействующие с КЦЖК, поверхностный А протеин (DC-SIGN, распознающий SlpA бактериальный лиганд) и другие, которые присутствуют как у иммунных, так и у иных клеток. Более 10 лет назад было показано, что TLR- и NOD2-рецепторы вовлечены в патогенез воспалительных заболеваний кишечника. Активация ПРСР запускает каскад сигнальных реакций, запускающих NF- κ B зависимую продукцию интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и экспрессию генов, которые в свою очередь стимулируют инфламмасому и изменяют воспалительный ответ в эпителиальных и иммунных мукозных клетках кишечника. Кроме того, оказалось, что у больных ВЗК некоторые гены, связанные с синтезом и функциям NOD2-рецепторов, ответственные за нарушения кишечной микробиоты, мукозного иммунитета, избыточного кишечного воспаления, подвержены генетическим полиморфизмам [1, 4, 9, 18]. Особое внимание при этом уделяют NLRP6 рецептору, участвующему в формировании инфламмасы, регуляции мукозного слоя кишечника и продукции антимикробных пептидов, но не изменяющего состав кишечной микробиоты [19]. Детальный анализ опубликованных данных показал, что в патогенезе ВЗК, участвуют такие мукозные иммунные механизмы, как макрофаги (моноциты, нейтрофилы, клетки киллеры – Th1, Th2, Treg, Th3, Th17) и контролируемые ими про- и противовоспалительные цитокины (TNF- α), интерлейкины (IL-1 β , IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-12, IL-18, IL-22) и интерферон (IFN- γ). Патогенез кишечного воспаления при ВЗК связан со многими нарушениями провоспалительных сигнальных путей (ядерный фактор κ B, STAT1, STAT6, IL-1 β , IL4, IL6, COX-2 и другие). Баланс между клетками Treg и Th17, особенно в тканях кишечника, которые нагружены бактериями, является важным регулятором мукозной иммунной активности, и необходим для предотвращения нарушений иммунных ответов. Модуляция количественного содержания плазматических клеток, лимфоцитов и мукозных IgG в слизистой кишечника также являются важными маркерами развития ЯК и БК [1, 14, 20]. У конвенциональных мышей, дефицитных по одному или нескольким указанным выше интерлейкинов, спонтанно развивается колит в толстом кишечнике. Однако это не происходит у безмикробных животных, у которых повреждены процессы, связанные с продукцией NLRP6 рецепторов, некоторых интерлейкинов (IL-10), и/или генов HLA-B27, если у них в кишечнике отсутствуют определенные

группы представителей симбиотической или комменсальной микробиоты [7]. Это свидетельствует, что нарушения иммунных ответов не полностью объясняют механизмы развития гипервоспаления или его нарушения в толстом кишечнике при ВЗК.

В настоящее время не вызывает сомнения, что в этиопатогенезе и развитии ВЗК важнейшую роль играет также состав и количественное содержание комменсальной, симбиотической и патогенной кишечной микробиоты [4, 21]. Применительно к теме настоящего обзора особо следует остановиться на комменсалах – патобионтах, которые отличаются от оппортунистических патогенов тем, что влияют на организм хозяина опосредованно через стимуляцию иммунной системы. Патобионты присутствуют в организме здоровых и иммунокомпроментированных людей, участвуют в формировании и созревании иммунной системы, но в определенных условиях способны участвовать в патогенезе хронических воспалительных заболеваний [22]. Чтобы лучше представить каким образом кишечные бактерии участвуют в развитии хронических ВЗК, следует обсудить значимость микрoэкологического статуса в жизни человека. Желудочно-кишечный тракт здорового взрослого человека содержит порядка 10^{14} бактерий, биомасса которых достигает 1.5–2 кг. В толстом кишечнике человека доминируют представители филумов *Bacteroides* и *Firmicutes*, за которыми следуют *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes*, *Verrucomicrobia*, *Lentisphaerae* и *Archea*. Соотношение между этими филумами меняется на протяжении всей жизни. Кишечная микробиота имеет выраженный индивидуальный характер и различается на родовом, видовом и на штаммовом уровнях. В составе кишечной микробиоты обнаруживается от 1000 до 1500 видов бактерий [14]. Штаммовые различия могут достигать 25% их генома. Содержание бактерий (КОЕ/г) и число видов между отдельными индивидуумами может различаться в 12–2200 раз. Условия, связанные с беременностью и родами (экстракорпоральное оплодотворение, преждевременные роды, Кесарево сечение), особенности питания (в пренатальном, неонатальном, раннем детском и подростковом возрасте), среда обитания и генетические особенности родителей и их детей являются определяющими факторами состава и функций микробиоты пищеварительного тракта человека [3, 18, 23]. Этнические группы людей, различающиеся по рациону питания (коренные жители тропиков и субтропиков, пустынь, высокогорья, северных территорий, строгие вегетарианцы, лица с так называемым «вестеризированным» питанием), имеют существенные, а порой и принципиальные различия в комменсальной микробиоте пищеварительного тракта [24, 25, 26]. Различные биологические и абиотические факторы и агенты (пожилой возраст, антибиотики и антисептические агенты, лекарственные средства, голодание, диеты с повышенным содержанием сахаров, жиров или низким содержанием пищевых волокон, соли тяжелых металлов, потребление алкоголя, низкая двигательная активность, технологические пищевые добавки, промышленные загрязнители окружающей

среды, пестициды, радиация, космические полеты, длительная биоизоляция, смена географии местожительства, операционные вмешательства, бактериальные и вирусные инфекции и их комбинации) могут стабильно или обратимо менять микробную экологию человека [3, 14, 18, 25]. Комменсальные и симбиотические микроорганизмы человека находятся преимущественно в виде фиксированных к определенным рецепторам микроколоний, заключенных в биопленку. В этой биопленке, помимо микроорганизмов, присутствуют микробные экзополисахариды, а также муцин, продуцируемый бокаловидными клетками слизистых [15]. При длительных и интенсивных негативных воздействиях, превышающих компенсаторные возможности системы «хозяин – его микробиота», происходит дисбаланс множества систем, контролируемых внутри- и межпопуляционными взаимоотношениями хозяина и его микробиоты, и, как следствие, риск эпигенетически обусловленных воспалительных, метаболических и иных заболеваний. Многие клеточные и молекулярные проявления заболеваний, связанные с дисбалансом микробной экологии человека, преимущественно инициируются или находятся под влиянием неправильно сложившейся в первые тысячу дней жизни организма эпигенетической программы развития. Степень и формы манифестации вышеуказанных нарушений в органах и тканях человека, также, как и относительный «баланс» происходящих в них патофизиологических процессов, определяют фенотипическое проявление определенного патологического синдрома или конкретной хронической болезни [3, 18, 27, 28–30]. Исследования показали, что чувствительность монозиготных близнецов к ВЗК лишь в 16–35% была связана с повышенной генетической чувствительностью; помимо генетических и иммунных факторов, состояние окружающей среды и микробной экологии определяют риск болезни Крона и язвенного колита [3, 31]. Накапливается все больше данных, что формирование предрасположенности человека к ВЗК начинается еще в пренатальном, неонатальном и раннем детском возрасте. Как известно, первичная микробная колонизация ребенка осуществляется за счет микробиоты матери и окружающей среды. По мере изменения пищевого рациона происходит сукцессия кишечной микробиоты ребенка. Иммунные, метаболические и сигнальные функции симбиотической микробиоты, схожие с таковыми взрослого человека, формируются к двум-трем годам жизни, достигая полного своего развития к 12–14 годам. При этом иммунные и метаболические изменения, в том числе связанные с локальным низкоуровневым воспалением, совпадают с эволюцией и созреванием симбиотической кишечной микробиоты, прежде всего, на штаммовом уровне. В этом же возрасте завершается и процесс формирования иммунных механизмов [11, 12, 27, 30]. У здоровых людей механизмы врожденного и адаптивного иммунитета предотвращают инвазию в стенку кишечника и его колонизацию патогенными микроорганизмами и одновременно поддерживают рост и активность нормальной комменсальной и симбиотической микробиоты, участвующей в индукции, поддержании

и реализации иммунного ответа [22]. Кишечная микробиота также ответственна за стабильность и функции пищеварительного тракта, метаболизирует экзогенные и эндогенные пищевые субстраты, детоксицирует вредные соединения различной природы, продуцирует различные биологически активные субстанции [5, 18, 25], в том числе МАМП. Примерами подобных МАМП могут быть липополисахариды, поверхностные полисахариды, пептидогликаны, флагеллин, мурамилдипептид, поверхностный А протеин, нуклеиновые кислоты, липопотеины, липотейхоевые кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и другие компоненты и метаболиты грампозитивных и грамотрицательных бактерий, которые часто по своей химической структуре и функциям схожи у патогенных и комменсальных микробов [4, 21].

Суммарный генетический потенциал кишечных бактерий у больных с ВЗК в среднем на 25% меньше, чем у здоровых людей. При этом у больных с ВЗК содержание бактерий с противовоспалительными свойствами снижается и, напротив, заметно увеличивается количество видов бактерий, определяющих провоспалительные свойства. Дисбаланс состава, разнообразия и стабильности микробиоты у больных ВЗК проявляется в уменьшении общего числа видов и количественного содержания кишечных бактEROИДОВ, КЛОСТРИДИЙ, РУМИНОКОКОВ, БИФИДОБАКТЕРИЙ, ЛАКТОБАЦИЛЛ. Напротив, количество факультативных анаэробов, особенно принадлежащих *Gamma Proteobacteria* может достигать до 20% всего бактериального состава фекалий. Состав микробиоты в активной стадии или при ремиссии ВЗК характеризовался одновременным доминированием бактерий, принадлежащих филу *Bacteroidetes* (относительное содержание соответственно 53% и 49%), *Firmicutes* (41% и 43%), *Proteobacteria* (4,6% и 5,4%) и *Actinobacteria* (0,7% и 0,8%). С другой стороны, представители *Fusobacteria* в активной фазе заболевания присутствовали у 32% исследованных образцов фекалий и лишь в 6% образцах, взятых у больных в стадии ремиссии [5, 7, 8, 11, 12, 32–34, 54]. В течение длительного времени многие исследователи, занимающиеся ВЗК, основное внимание преимущественно уделяли поиску и идентификации кишечных патогенных и оппортунистических микроорганизмов с известным патологическим потенциалом [3, 24]. Было установлено, что у больных ЯК и БК в активной фазе в кишечном содержимом нарастает число штаммов бактерий, обладающих различными признаками вирулентности (или их комплексы): *Escherichia coli*, в особенности *E. coli* с адгезивно-инвазивной активностью, патогенные штаммы, принадлежащие к *Helicobacter sp*, *Fusobacterium sp*, *Peptostreptococcus sp.*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, и другим родам и видам микроорганизмов [4, 5, 7, 33, 35]. В кишечном содержимом и в сыворотке крови больных с ВЗК увеличиваются уровни энтеротоксина, эндотоксина, иммуносупрессивных белков, оказывающих повреждающее действие на эпителиальные и иммунные клетки кишечника, повышается проницаемость мукозного слоя. Метагеномный

анализ распространения факторов вирулентности у штаммов *E. coli* и *C. perfringers*, изолированных от больных ВЗК, выявил присутствие этих признаков у 39% культур (в контрольной группе – лишь у 14%) [12]. Интенсивный рост числа штаммов бактерий с повышенным патогенным потенциалом также менял метаболический и энергетический метаболизм кишечных эпителиальных клеток, запускал у них гипервоспаление, снижал число goblet-клеток и синтез муцина. Так, исследования фекалий, взятых от больных ВЗК, показали значительные изменения уровней КЦЖК, регулирующих процессы воспаления и поддерживающих гомеостаз Treg-клеток в толстом кишечнике, активирующих лимфоидные ткани кишечника, снижающих число и меняющих архитектуру эпителиальных NLRP6-рецепторов, что интенсифицирует локальный воспалительный процесс в желудочно-кишечном тракте [14, 19, 36, 37]. Однако повышенное присутствие в кишечном содержимом патогенных и оппортунистических бактерий не всегда полностью объясняло, почему ВЗК возникают избирательно в популяции человека, даже у близнецов, или отдельных членов семьи и близких родственников, проживающих как в схожих, так в различных климато-географических и экологических регионах. Нельзя исключить, что именно негативные экзогенные и эндогенные стрессовые воздействия множества биогенных и абиотических факторов и агентов (социально-экономический статус, гигиена, курение и алкоголь, диетические нарушения, различные лекарственные средства, гормоны, инфекционные заболевания и другие) и генетическая предрасположенность являются пусковым курком разбалансировки структуры и функций комменсальной кишечной микробиоты и селекции штаммов, которые меняют эпигенетический, пищевой, метаболический, нейрогормональный и иммунный гомеостаз человека [3, 18, 27, 28, 30, 38]. У лиц, склонных к риску БК и ЯК, появляются виды и/или новые штаммы комменсальных микроорганизмов с измененными генотипом и функциональными и метаболитными фенотипами (патобионты) [3, 39]. Эти штаммы и их метаболиты у отдельных индивидуумов, а возможно, и у целых групп людей, индуцируют эпигенетические нарушения экспрессии генов в соответствующих эпителиальных и иммунных клетках, сопровождающиеся гипервоспалением и развитием в последующем патологических и клинических проявлений ВЗК. Более 50 лет назад было установлено, что в активной фазе БК и ЯК у больных в кишечной микробиоте заметно снижено содержание комменсальных и симбиотических кишечных бактерий, прежде всего, бифидобактерий и лактобацилл [3]. С учетом этих данных на протяжении многих лет больным, страдающим ВЗК, с лечебно-профилактической целью назначают различные пробиотики, изготовленные на основе специально отобранных штаммов живых лактобацилл, бифидобактерий и стрептококков. Наиболее эффективным средством в отношении ВЗК, согласно данным зарубежной литературы, является пробиотик VSL#3, включающий в себя комплекс штаммов *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bul-*

garicus, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *S. salivarius subsp. thermophilus* [40–42].

Относительно недавно было установлено, что у больных с ВЗК в просвете кишечника и в фекалиях заметно уменьшается также количественное содержание бактерий вида *Faecalibacterium prausnitzii* (семейство *Ruminococcaceae*). Эти комменсальные грамположительные анаэробные бактерии обладают выраженной противовоспалительной активностью и продуцируют бутират в значительных количествах [5, 12, 42–44, 54, 59]. Уменьшение уровня *F. prausnitzii* в кишечном содержимом стали рассматривать, как чувствительный индикатор выраженного микробиологического дисбаланса кишечника при воспалительных заболеваниях [5, 11, 45]. Появились рекомендации по клиническому использованию *F. prausnitzii* в качестве нутрицевтика или живого лекарственного препарата больным с БК и ЯК [45]. С другой стороны, опубликованы данные, что у детей с ЯК, при обострении на слизистой толстого кишечника происходит не снижение, а увеличение количественного содержания этих бактерий [54]. Некоторое увеличение этих бактерий в фекалиях больных с язвенным колитом недавно документировано китайскими исследователями [33]. Дальнейшие наблюдения, связанные с клиническим применением *F. prausnitzii*, расширят наши представления о благоприятных и побочных эффектах этих потенциальных пробиотических бактерий при ВЗК.

Важной характеристикой некоторых комменсальных кишечных бактерий является их способность подвергаться деструкции и метаболизации в желудочно-кишечном тракте водорастворимых растительных и животных полисахаридов и олигосахаридов. В толстой кишке здоровых людей идентифицировано около 100 видов бактерий, способных утилизировать эти пищевые волокна [46]. Деградация муцинового слоя кишечными бактериями является важнейшим фактором формирования микробных сообществ на слизистых пищеварительного тракта. В состав этого водорастворимого слоя в верхнем и нижнем отделах желудочно-кишечного тракта (толщина 200–800 µm) входят электролиты, липиды и различные белки. Главным функциональным его компонентом являются муцины, составляющие до 1–5% мукозного слоя. У человека обнаружено более 20 муцинов; *MUC2* является наиболее распространенным гелеобразующим типом муцина в кишечнике. В состав муцинов входят пептиды, богатые пролином, серином и треонином; муциновый гликан преимущественно состоит из *GalNAc* (*acetyl galactosamin*), *GlcNAc* (*acetyl glucosamin*), фукозы, галактозы и сиаловых кислот или *NANA* / *NeuNAc* (*N-acetyl neuraminic acid*) и относительно малого количества манозы и фрагментов сульфата. Установлено, что деградация этих гликанов осуществляется такими микробными ферментами как сиалидазы, фукозидазы, сульфатазы, *N*-ацетилглюкозаминидазы [15, 16]. Среди микробных обитателей, населяющих мукозный слой пищеварительного тракта (слепая, восходящая, поперечно-ободочная, нисходящая и прямая кишка), часто и в больших количествах выявляются

анаэробные бактерии (*F. prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *E. hallii*, *Roseburia intestinalis*, *Ruminococcus torques*, *R. gnavus*, *Anaerostipes caccae*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, *B. vulgatus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, *Akkermansia muciniphila*). Однако лишь некоторые из них способны активно использовать муцины в качестве источника углерода и азота [15, 16, 47]. В последнюю декаду многие зарубежные микробиологи и клиницисты стали уделять особенно пристальное внимание к комменсальному обитателю желудочно-кишечного тракта – *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*), принадлежащих филу *Verrucomicrobia*. Эти грамотрицательные анаэробные бактерии являются одними из наиболее распространенных представителей комменсальной микробиоты кишечника. У здоровых взрослых людей уровень *A. muciniphila* может достигать 1–4% всех микроорганизмов, присутствующих в толстой кишке. [47–49, 51]. Физиологической и метаболической активностью *A. muciniphila* является их способность фиксироваться к эпителиальным клеткам кишечника, формировать плотный монослой и активно деградировать муцин. Анализ зарубежных данных показал, что у больных с язвенным колитом наблюдалось снижение *A. muciniphila* в составе фекальной микробиоты как при ремиссии [35], так и в процессе активной стадии этого заболевания [41, 54]. Данные биопсии кишечной мукозы больных с ВЗК также позволили выявить сниженные уровни этого микроорганизма [50]. В модельных и клинических исследованиях удалось показать, что *A. muciniphila* оказывали воздействие на иммунный статус хозяина, включая усиление продукции антимикробного пептида Reg3 в отношении грамположительных бактерий в толстой кишке и слабый про-воспалительный эффект Treg клеток у мышей [48, 49]. Модуляция воспаления и иммунной системы, осуществляемая *A. muciniphila*, происходила за счет сигнальных путей, связанных с TNF- α , IFN-гамма, IL10 и IL4 [48]. Эти эффекты *A. muciniphila* ассоциируют с наличием на поверхности этих бактерий пили-схожих структур с размером более 100 kDa. В последующем в них были выявлены специальные мембранные белки (названные Amuc_1100 белок). Этот белок взаимодействует с Toll-2 рецептором эпителиальных клеток, усиливает барьер слизистой кишечника и индуцирует широкий спектр иммуно-модулирующих ответов, включая продукцию цитокинов IL6, IL8 и IL10 у сегментоядерных лейкоцитов [47, 49, 51]. Иммуномодулирующая роль этого белка подтверждена как в опытах *in vitro*, так в экспериментах на различных животных. В процессе деградации и метаболизации муцина *A. muciniphila* образуют различные низкомолекулярные соединения, включая КЦЖК (ацетат, пропионат и небольшие количества 1,2 пропанедиола и сукцината), которые используются энтероцитами, goblet и иммунными клетками кишечника в качестве источника энергии и в различных метаболических процессах. Эти микробные жирные кислоты также выступают, как сигнальные молекулы в работе иммунной системы, модуляторы иммунокомпетентных клеток и регуляторы продукции и активности генов нейрогуморальной системы.

Микробные КЦЖК подавляют пролиферацию и активацию Т-клеток, снижают синтез интерферона, увеличивают экспрессию PPAR γ рецепторов, индуцируют апоптоз у лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов и проявляют другие иммунные эффекты. Свои эффекты КЦЖК реализуют через активацию хемоаттракционных рецепторов GPR41 и GPR43 в иммунных клетках, за счет ингибирования активности внутриклеточных гистон деацетилаз [47, 51], а также функционирования микробиота-кишечник-мозг – аксиса за счет микробной γ -аминомасляной кислоты [52]. Микробные ацетат и бутират воздействуют на нейтрофилы и макрофаги, вовлекаемые в процессы воспаления, через индукцию у эпителиальных клеток и клеток киллеров синтеза соответствующих цитокинов, принимающих участие в клеточной миграции, хемотаксисе лейкоцитов и подавлении образования молекул адгезии. Пропионат и бутират уменьшают также продукцию CINC-2 $\alpha\beta$ и оксида азота у эндотоксин-стимулируемых нейтрофилов, ингибируют активность сиртуинов и NF- κ B, которые вовлечены в ослабление ответа на действие LPS. *A. muciniphila* могут участвовать совместно с *Anaerostipes caccae*, *Eubacterium hallii* и *Faecalibacterium prausnitzii* в продукции бутирата, используемого эпителиальными клетками кишечника для энергетического обеспечения пищеварительного тракта. *A. muciniphila* также принимают участие в эндогенном и микробном метаболизме сульфата и сероводорода. На модели иммунного острого поражения печени, вызванного Конканавалином А (15 мг/кг) при инъекции в хвостовую вену мышам, было показано, что назначение *A. muciniphila* подавляло количественное содержание у них сывороточных провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-2, FN- γ , IL-12p40, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β). Одновременно у мышей усиливался кишечный барьер, снижался уровень LPS в крови, в составе кишечной микробиоты увеличилось количество микробное видовое разнообразие, повышалось число представителей *Firmicutes* с одновременным снижением *Bacteroides*; падало также содержание представителей *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* и *Akkermansia* в фекалиях экспериментальных животных [53]. У больных ВЗК, помимо бактерий, принадлежащих *A. muciniphila*, также было снижено и содержание бутират-продуцирующих представителей рода *Roseburia* [54, 55]. На мышинной модели колита, вызванного введением животным каррагенана, установлено, что оба вышеуказанных вида бактерий в фекалиях животных резко снижено [56]. Имеются указания, что резкое уменьшение количественного содержания в толстом кишечнике *A. muciniphila* часто ассоциирует у людей с острым аппендицитом, аутизмом, атопическими заболеваниями, метаболическим синдромом, диабетом 2-го типа, ожирением, атеросклерозом, псориазом, другими заболеваниями и патологическими синдромами [45, 51, 57, 58]. Основываясь на этих данные, некоторые зарубежные специалисты стали говорить о *A. muciniphila*, как представителя новой генерации кишечных бактерий, способных быть внедренными в медицину в качестве «живого» терапевтического средства при воспалительных

и метаболических заболеваниях [6, 45, 51, 57]. Однако более детальный анализ научной и клинической литературы, проведенный нами, не подтвердил однозначной позитивной роли *A. muciniphila* в профилактике воспалительных заболеваний человека. Согласно последним данным, патогенез дивертикулитов, наблюдаемых у 50% больных с ЯК, связан с дисбиозом кишечника и нарушениями мукозного иммунного ответа. Изучение микробиоты дивертикулов у больных ЯК и карманов кишечника у здоровых людей показало, что количество *Verrucomicrobia* в биообразцах мукозы пациентов было в шесть раз больше, чем в контрольной группе (соответственно 20,2% и 3,2%) [59]. На модели иммунодефицитных мышей показано, что в их кишечнике содержание *A. muciniphila* резко повышено [60]. На модели гнотобиологических мышей (СЗН), которых предварительно инфицировали восемью различными видами бактерий, было установлено, что последующее введение этим животным *A. muciniphila* (отдельно) или в комбинации с *Salmonella enterica* Serovar *Typhimurium* (*S. typhimurium*) сопровождалось выраженными воспалительными процессами, уменьшением численности муцин-продуцирующих goblet клеток в слепой кишке, модифицированием синтеза муцинов и увеличением уровней IFN- λ , TNF- α , IL-12, IL-17, IL-6 в тканях толстой кишки. Совместное введение гнотобиотическим мышам *A. muciniphila* и *S. typhimurium* нарушало у животных также образование IL-18, участвующего в процесс фагоцитоза внутриклеточных патогенов. В этих условиях у животных также наблюдались резкие изменения состава кишечной микробиоты и повреждение колонизационной резистентности, усиливающих кишечное воспаление; в частности, пропорция сальмонелл в микробиоме повышалась до 94% (в отсутствии *A. muciniphila* доля сальмонелл не превышала 2,2%) [61]. Недавно было продемонстрировано, что *A. muciniphila* может выступать в качестве патобионта, способного индуцировать колит в генетически чувствительном хозяине, и что NLRP6-рецептор иммунных клеток, присутствующих в кишечнике, играет ключевую роль в регуляции количественного содержания этих бактерий. NLRP6 предотвращали развитие колита у мышей путем ограничения колонизации слизистых кишечника колитогенными *A. muciniphila*. Многократное оральное введение этих бактерий приводило у животных с дефицитом IL10 к усиленному развитию воспалительных процессов, повышало уровни липокалина и индукцию провоспалительных медиаторов. Выраженная муциндеградирующая активность *A. muciniphila* и повышенная иммуностимулирующая активность эндотоксина (липополисахарида этих бактерий) ответственны за развитие колита у безмикробных мышей или у SPF животных. NLRP6 ограничивает колонизацию *A. muciniphila* частично за счет IL18 [13, 61]. Потенциальная негативная роль *A. muciniphila* также подтверждалась усилением возникновения раковых образований у мышей, страдающих экспериментальным колитом [62]. Оценка кишечных бактерий, вирусов и грибов в патогенезе ВЗК не обнаружила существенных изменений

в численности *A. muciniphila* в кишечнике больных и здоровых людей [5, 8, 33, 43]. Наличие этих бактерий заметно различается у больных ВЗК в стадии ремиссии (у 50% исследованных образцов фекалий) и в активной фазе заболевания (у 17,1%) [8]. Дегградация муцина под влиянием *A. muciniphila* может снижать толщину муцинового слоя, что теоретически, может повышать риск инфекционных осложнений в пищеварительном тракте [15, 59]. Хотя оральное введение *A. muciniphila* приводило к стимулированию количества и активности муцин-продуцирующих goblet клеток и увеличивало толщину мукозного слоя и барьерную функцию толстой кишки, нельзя исключить селекцию штаммов этих бактерий, способных негативно модулировать состав и химические свойства муцинов [59]. Будучи грамотрицательными бактериями *A. muciniphila* содержит липополисахаридный эндотоксин. На мышиной модели показано, что эти бактерии в толстом кишечнике не только не увеличивают, но даже снижают эндотоксинемию у животных, находящихся длительно на диете, обогащенной жировыми компонентами [57]. Однако в природе могут циркулировать штаммы с более выраженным токсино-продуцирующим потенциалом.

Закключение. Представленные в данном обзоре материалы свидетельствуют, что этиопатогенез хронических воспалительных заболеваний кишечника, несмотря на множество новых опубликованных данных, еще далек от окончательного понимания. Авторы данного обзора пытались привлечь внимание читателей к этиопатогенезу ВЗК с позиций относительно недавно сложившейся новой концепции «эпигенетического моделирования», которая предполагает, что образ жизни беременных женщин, механизм родов, различные факторы и агенты окружающей или эндогенной среды, воздействующие на человека в первые дни его жизни (включая период беременности), могут не только стимулировать или подавлять рост и развитие плода и новорожденного, но и влиять на индивидуальную жизнь человека на протяжении всей его последующей жизни от рождения до глубокой старости, предотвращая или способствуя риску заболеваний в детском, школьном, подростковом возрасте, у взрослых и пожилых людей. Негативные стрессовые воздействия множества биогенных и абиотических факторов и агентов, входят в противоречие с адаптационными возможностями генома и эпигенома современного человека и ведут к заметной разбалансировке питания и кишечной комменсальной и симбиотической микробиоты, поддерживающих пищевой, иммунный и нейро-гормоно-метаболический гомеостаз [28, 27, 29, 30, 63]. Микроэкологический анализ больных с хроническими ВЗК, показал, что изменения кишечной микробиоты, ассоциированные с этой патологией, затрагивают не отдельные штаммы (виды) патогенных, оппортунистических или комменсальных микроорганизмов, а значительную часть микробиоты кишечника. При этом определение профилей микроорганизмов, присутствующих в желудочно-кишечном тракте, позволяет не только дифференцировать здоровых и больных людей, но и получать информацию между активными

стадиями и ремиссиями ВЗК [4, 8, 44]. Представленные в обзоре материалы свидетельствуют, что относительно недавно идентифицированные анаэробные грамотрицательные комменсальные бактерии, населяющие мукозный слой нижних отделов кишечника (*A. muciniphila*), способны активно разрушать и метаболизировать муцины, составляющие основу мукозного слоя желудочно-кишечного тракта. В процессе своей жизнедеятельности они образуют различные низкомолекулярные компоненты и метаболиты, способны модулировать эпигенетические, метаболические и иммунные ответы макроорганизма. Все позитивные и негативные эффекты *A. muciniphila*, как полагают, связаны с наличием у этих бактерий специфических мембранных белков, продукцией определенных КЦЖК и муцин-деградирующих ферментов. Функциональные и биохимические свойства этих бактерий проявляются при назначении экспериментальным животным и человеку как живых бактерий, так и продуцируемых ими микробных субстанций [47, 51, 57]. Поскольку микробные сообщества, присутствующие в фекальном содержимом, просвете и в мукозном слое кишечника могут различаться, для получения достоверных результатов количественного содержания комменсальных бактерий, в том числе и *A. muciniphila*, следует для микробного анализа изучать биопробы, взятые одновременно в различных областях желудочно-кишечного тракта; более достоверными являются результаты, взятые с мукозной поверхности кишечника [12, 44, 54]. Следует иметь ввиду также, что многие комменсальные микроорганизмы с изменением условий своего существования, также способны приобретать вирулентные характеристики. Это может быть связано с приобретением новых генов или изменением своих геномов, включая утрату отдельных генов [3]. Противоречивые данные о роли *A. muciniphila* в риске или лечебно-профилактическом эффекте объясняют и тем, что пептиды, образуемые этими бактериями, могут различным образом интерферировать с метаболическими и/или иммунными патогенетическими механизмами при тех или иных заболеваниях [64]. Требуются дальнейшие исследования *A. muciniphila*, чтобы рассматривать эти бактерии как новую генерацию симбиотических бактерий с благоприятными эффектами на иммунное, метаболическое, нейро-гормональное и психическое здоровье человека, страдающего хроническими воспалительными заболеваниями.

Анализ многочисленных публикаций позволяет нам согласиться, что возникновение и прогрессирование хронических ВЗК связаны с глубокими совместными локальными и системными нарушениями функционирования иммунной системы и микробиоты пищеварительного тракта

млекопитающих. Различные приемы терапевтической модуляции иммунной системы и коррекции микробиоты позволяют в той или иной степени предотвращать риск этих заболеваний и уменьшают степень выраженности их патологических и клинических проявлений [1]. В последние годы апробированы различные технологии профилактики и лечения ВЗК. Для этих целей в различных странах предлагаются известные биотерапевтические продукты на основе бифидобактерий, лактобацилл, сахаромикетов, стрептококков [42] или новые штаммы живых анаэробных бактерий (например, *F. prausnitzii*, *A. muciniphila* и другие) [45, 57, 65], фекальная микробная трансплантация (ФМТ) [5, 9, 18, 66, 67] или такие приемы нелекарственной терапии, как различные диеты, пищевые добавки, гипноз, физические упражнения и т.д. [10, 68, 69]. К сожалению, эти приемы и технологии до настоящему времени получили лишь ограниченное применение в медицине. Это связано с тем, что стандартные процедуры их использования в большинстве случаев при ВЗК не получили официального одобрения соответствующих государственных регуляторных агентств; их эффективность в плане длительности ремиссии, хотя и более высокая по сравнению с традиционной лекарственной терапией, ограничена по времени (от 7 до 30 дней) [4, 43, 44]. Следует также помнить о все возрастающем росте числа публикаций о разнообразных легких и серьезных кишечных и системных побочных осложнениях у больных, в том числе с ВЗК, получавших с лечебной целью пробиотики на основе живых микроорганизмов [25] или ФМТ [9]. Мы полагаем, что для снижения риска хронических ВЗК, следует обратить большее внимание на персонифицированную обеспеченность женщин в период беременности и лактации, а также детей в раннем и подростковом возрасте пищевым рационом на основе традиционных, органических, функциональных, а при необходимости персонализированных, продуктов питания, адекватным их пищевым потребностям, составу и функциям кишечной иммунной системы и микробиоты [10, 68, 69]. Своевременное применение немедикаментозных приемов для профилактики хронических ВЗК и других метаболических заболеваний будет способствовать полноценному формированию и реализации эпигенетического программирования здоровья конкретного человека в современных условиях среды обитания [28, 30, 68]. Для оценки реальной эффективности указанных выше технологий или их комбинаций в профилактике и терапии хронических ВЗК требуется привлечь к этой работе клинических экспертов, научных работников, представителей государственных регуляторных агентств, юристов и сотрудников фармацевтических и пищевых предприятий.

Литература | References

1. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Ohman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandin J Gastroenterol* 2018; 53(4): 379–389
2. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(12): 720–727.
3. Proal AD, Lindseth IA, Marshall TG. Microbe-microbe and host-microbe interactions drive microbiome dysbiosis and inflammatory processes. *Discov Med* 2017; 23(124): 51–60
4. Grigg JB, Sonnenberg GF. Host-Microbiota Interactions Shape Local and Systemic Inflammatory Diseases. *J Immunol* 2017; 198(2): 564–571 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.160621>
5. Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front. Microbiol* 2016; 7: 1081. Doi: 10.3389/fmicb.2016.01081
6. Hur SJ, Kang SH, Jung HS, Kim SC, Jeon HS, Kim IH, Lee JD. Review of natural products actions on cytokines in inflammatory bowel disease. *Nutr Res* 2012; 32: 801–816
7. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyay I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20(5): 1192–1210
8. Tedjo DI, Smolinska A, Savelkoul PH, Masclee AA, Schooten FJ, Pierik MJ, et al. The fecal microbiota as a biomarker for disease activity in Crohn's disease. *Scientific Reports* 2016; 6:35216. Doi: 10.1038/strep35216
9. Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, Yang ZY, Wu S, Luo WW, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol* 2018; 24(1): 5–14
10. Mijan MA, Lim BO. Diets, functional foods, and nutraceuticals as alternative therapies for inflammatory bowel disease: Present status and future trends. *World J Gastroenterol* 2018; 24(25): 2673–2685
11. Hedin CR, van der Gast CJ, Stagg AJ, Lindsay JO, Whelan K. The gut microbiota of siblings offers insights into microbial pathogenesis of inflammatory bowel disease. *GUT MICROBES* 2017; 8(4): 359–365
12. Moustafa A, Li W, Anderson EL, Wong EHM, Dulai PS, Sandborn WJ, et al. Genetic risk, dysbiosis, and treatment stratification using host genome and gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9(1): e132 doi: 10.1038/ctg.2017.58.
13. Seregin SS, Natasha Golovchenko N, Schaf B, Chen J, Pudlo NA, Mitchell J et al. NLRP6 protects IL10^{-/-} mice from colitis by limiting colonization of *Akkermansia muciniphila*. *Cell Rep* 2017; 19(4): 733–745.
14. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Med. Res.* 2017. 4:14. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9
15. Tailford LE, Crost EH, Kavanaugh D, Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front. Genet.* 2015; 6:81. doi: 10.3389/fgene.2015.00081
16. Bansil R, Turner DS. The biology of mucus: Composition, synthesis and organization. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2018; 124: 3–15
17. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interaction between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268–1273
18. Selber-Hnativ S, Rukundo B, Ahmadi M, Akoubi H, Al-Bizri H, Aliu AF et al. Human Gut Microbiota: Towards an Ecology of Disease. *Front Microb* 2017. 17 July. Doi:10.3389/fmicb.2017.01265
19. Lemire P, Robertson SJ, Maughan H, Tattoli I, Streutker CJ, Platnich JM et al. The NLR Protein HLP6 Does not impact gut microbiota composition. *Cell Reports* 2017; 21:3653–3661
20. Li N, Shi R-H. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24(1): 15–22
21. Kamada N, Nunez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology* 2014; 146(6): 1477–1488
22. Hornef M. Pathogens, commensal symbionts, and pathobionts: discovery and functional effects on the host. *Ilar J* 2015; 56(2):159–162,
23. Voreades N, Kozil A, Weir T L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front. Microbiol.* 2014; 5:494. doi: 10.3389/fmicb.2014.00494
24. Filyk HA, Osborne LC. The multibioome: The Intestinal Ecosystem's Influence on Immune Homeostasis, Health, and Diseases. *EBioMedicine* 2016; 13: 46–54
25. Shenderov BA. Human microbial ecology and its role in health supporting. *Metamorphoses* 2014; N5: 72–80. (in Russian)
26. Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 469–476
27. Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programing: a future way to health? *Microbial ecology in Health & Disease* 2014, 25: 24145–<http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v25.24145>
28. Shenderov BA. The role of nutrition and symbiotic microbiota in epigenetics of chronic somatic disorders. *Voprosi dietologii*, 2015, 5, № 1: 22–23 (in Russian)
29. Shenderov BA. The microbiota as an epigenetic control mechanism. Chapter 11. In: Nibali L, Henderson B (eds) *The human microbiota and chronic disease: dysbiosis as a cause of human pathology* 2016. 1st ed, J. Wiley & Sons, pp.179–197
30. Devaux CA, Raoult D. The microbiological Memory, an Epigenetic Regulator Governing the balance between good health and metaboplic disorders. *Front Microbiol* 2018; 9:1379. Doi:10.3389/fmicb.2018.01379
31. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a german twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14: 968–976
32. Bernstein CN, Forbes JD. Gut microbiome inn inflammatory bowel disease and other chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Inflam Intest Dis* 2017; 2(2): 116–123
33. Ma H-Q, Yu T-T, Zhao X-J, Zhang Yi, Zhang H-J. Fecal microbial dysbiosis in Chinese patients with inflammatory bowel disease 2018; 24(13): 1464–1477
34. Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin J I. IBD immunopathogenesis: a comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16: 416–426
35. Rajlic-Stojanovic M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19(3): 481–488.
36. Actis GC, Pellicano R. The pathologic galaxy modulating the genotype and phenotype of inflammatory bowel disease: comorbidity, contiguity, and genetic and epigenetic factors. *Minerva Med* 2016; 107: 401–412
37. Alipour M, Zaidi D, Valcheva R, Jovel J, Martínez I, Sergi C et al. Mucosal Barrier Depletion and Loss of Bacterial Diversity are Primary Abnormalities in Paediatric Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 462–471

38. Griffin NW, Ahern PP, Cheng J, Heath A C, Ilkayeva O, Newgard C B, et al. Prior dietary practises and connections to a human gut microbial metacomunity alter responses to diet interventions. *Host Microbe* 2017; 21: 84–96.
39. Barroso-Batista J, Sousa A, Lourenço M, Bergman M L, Sobra D, Demengeo J et al. The first steps of adaptation of *Escherichia coli* to the gut are dominated by soft sweeps. *PLoS Genet.* 2014 10: e1004182. doi: 10.1371/journal.pgen.1004182
40. Hormannsperger G, Haller D. Molecular crosstalk of probiotic bacteria with the intestinal immune system: clinical relevance in the context of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 63–73.
41. Vigsnaes LK, Brynskov J, Steenholdt C, Wilcks A, Licht TR. Gram-negative bacteria account for main differences between faecal microbiota from patients with ulcerative colitis and healthy controls. *Beneficial microbes.* 2012; 3(4): 287–297
42. Martin R., Miquel S, Ulmer J, Kechaou N, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Role of commensal and probiotic bacteria in human health: a focus on inflammatory bowel disease. *Microbial Cell Factories* 2013, 12:71 <http://www.microbialcellfactories.com/content/12/1/71>
43. Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 2017;152(2): 327–339.
44. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 26–42
45. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut* 2018; 1–10. Doi:10.1136/gutjnl-2018-316723
46. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Jan;14(1): 20–32.
47. Ottman N, Reunanen J, Meijerink M, Pietilä TE, Kainulainen V, Klievink J et al. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function. *PLoS One* 2017a;12: e0173004. Doi: 10.1371/journal.pone.0173004
48. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions. *Microbial Pathogenesis* 2016.<http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2016.02.005>
49. Derrien M, Van Baarlen P, Hooiveld G, Norin E, Muller M, de Vos WM. Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* 2011; 2: 166. Doi: 10.3389/fmicb.2011.00166
50. Png CW, Linden SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(11): 2420–2428
51. Plovier H, Everard A, Duart C, Depommier C, Van Matthias H, Geurts L et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Med* 2017; 23: 107–113
52. Burokas A, Arbolea S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G, et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry.* 2017/DOI:10.1016/j.biopsych.2016.12.031
53. Wu W., Lv L, Ye J, Fang D, Guo F, Li Y et al. Protective Effect of *Akkermansia muciniphila* against Immune-mediated Liver Injury in a Mouse Model. *Front. Microbiol* 2017; 8: 1804 doi:10.3389/fmicb.2017.01804
54. Shah R, Cope JL, Nagy-Szakal D, Dowd S, Versalovic J, Hollister EB, Kellermayer R. Composition and function of the pediatric colonic mucosal microbiome in untreated patients with ulcerative colitis. *Gut Microbes* 2016; 7 (5): 384–396
55. Bajer L, Kverka M, Kostovcik M, Macinga P, Dvorak J, Stehlikova Z et al. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 4548–4558
56. Shang Q, Sun W, Shan X, Jiang H, Cai C, Hao J et al. Carra-geenan-induced colitis is associated with decreased population of anti-inflammatory bacterium, *Akkermansia muciniphila*, in the gut microbiota of C57BL/6J mice. *Toxicol Lett* 2017; 279: 87–95
57. Cani PD, de Vos WM. 2017. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1765. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.01765/full>
58. Tan L, Zhao S, Zhu W, Wu L, Li J, Shen M. et al, The *Akkermansia muciniphila* is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018; 27(2):144–149.
59. Angriman I, Scarpa M, Castagliuolo I. Relationship between pouch microbiota and pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(29): 9665–9674
60. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 7493–7519
61. Ganesh BP, Klopffleisch R, Loh G, Blaut M. Commensal *Akkermansia muciniphila* exacerbates gut inflammation in *Salmonella typhimurium*-infected gnotobiotic mice. *PLoS One.* 2013; 8: e74963.
62. Baxter NT, Zackular JP, Chen GY, Schloss PD. Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden. *Microbiome* 2014 Jun 17; 2:20. doi: 10.1186/2049-2618-2-20. eCollection.
63. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 428–438
64. Mithieux G. Does *Akkermansia muciniphila* play a role in type 1 diabetes? *Gut* 2018; [gutjnl-2017-315732](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315732)
65. Mendes MC, Paulino DSM, Brambilla SA, Camargo JA, Persinoti GF, Carvalheira JBC. Microbiota modification by probiotic supplementation reduces colitis associated colon cancer in mice. *World J Gastroenterol* 2018; 24(28): 1995–2008
66. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 110–118.
67. Cao Y, Zhang B, Wu Y, Wang O, Wang J, Shen F. The Value of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice* 2018; Article ID480961 <https://doi.org/10.1155/2018/5480961>
68. Khalili H, Chan SSM, Lochhead P, Ananthakrishnan AN, Hart AR, Chan A. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 525–535
69. Duff W, Haskey N, Potter G, Alcorn J, Hunter P, Fowler S. Non-pharmacological therapies for inflammatory bowel disease: Recommendations for self-care and physician guidance. *World J Gastroenterol* 2018; 24(28): 3055–3070