DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-78-85

Особенности микробиоты кишечника при язвенном колите

Купаева В. А.^{1,2}, Лоранская И. Д.¹, Болдырева М. Н.³, Нанаева Б. А.², Шапина М. В.^{1,2}¹ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России² ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России³ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Features of intestinal microbiota in ulcerative colitis

V. A. Kupaeva^{1,2}, I. D. Loranskaya¹, M. N. Boldyreva³, B. A. Nanaeva², M. V. Shapina^{1,2}¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education² State Scientific Centre of Coloproctology³ NRC Institute of Immunology FMBA of Russia

Для цитирования: Купаева В. А., Лоранская И. Д., Болдырева М. Н., Нанаева Б. А., Шапина М. В. Особенности микробиоты кишечника при язвенном колите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;179(7): 78–85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-78-85

For citation: Kupaeva V. A., Loranskaya I. D., Boldyreva M. N., Nanaeva B. A., Shapina M. V. Features of intestinal microbiota in ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7): 78–85. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-78-85

✉ **Corresponding author:**

Купаева

Виктория Александровна

Victoria A. Kupaeva

victoriakupaeva@gmail.com

Купаева Виктория Александровна, ассистент кафедры гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог консультативной поликлиники

Лоранская Ирина Дмитриевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии

Болдырева Маргарита Николаевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник

Нанаева Бэлла Александровна, к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением

Шапина Марина Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, доцент кафедры колопроктологии

Victoria A. Kupaeva, Assistant of the Department of Gastroenterology, Gastroenterologist of the clinic

Irina D. Loranskaya, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Gastroenterology

Margarita N. Boldyreva, Doctor of Medical Science, Senior research associate

Bella A. Nanaeva, PhD, Head of gastroenterological department

Marina V. Shapina, PhD, Chief of the inflammatory and functional bowel diseases unit, Associate Professor of the Department of Coloproctology

Резюме

Исследование посвящено одной из самых обсуждаемых проблем последнего десятилетия не только в гастроэнтерологии, но и в научном мире в целом. Чем больше у нас появляется знаний и представлений о составе и функции микробиоты организма человека, в частности микрофлоры желудочно-кишечного тракта, как одного из самых заселенных микроорганизмами отделов человеческого тела, тем лучше мы осознаем, что находимся лишь в начале сложного пути. Эволюция методов диагностики микробного состава от посева кала на обогащенные питательные среды до современных молекулярно-генетических методик, позволяющих выделить генетический материал бактерий, безусловно, играет ключевую роль в нашем понимании данного вопроса и попытках установить роль микроорганизмов в развитии заболеваний различных органов и систем человека. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в частности язвенный колит, относятся к патологическим состояниям с неясной этиологией, характеризующимся хроническим тяжелым течением, разнообразной клинической картиной, трудностью постановки диагноза и постоянным поддерживающим лечением. В данной работе с помощью современных методов диагностики принята попытка приблизиться к пониманию изменений, происходящих в микробиоте кишечника при язвенном колите, определению вероятных этиологических и патогенетических агентов и выделению возможных мишеней воздействия в качестве дополнительных методов лечения заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит, микробиота, микробиом, ПЦР (полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени

Summary

The study is dedicated to one of the most discussed problems of the last decade, not only in gastroenterology, but also in the scientific world. The more knowledge and ideas we have about the composition and function of the microbiota of the human body, in particular the microflora of the gastrointestinal tract, as one of the most populated department by microorganisms of the human body, the better we realize that we are only at the beginning of the this way. The evolution of methods for diagnosing of microbiota from microbiological method to modern molecular genetic techniques to isolate the genetic material of bacteria, of course, plays a key role in our understanding of this issue, attempts to establish the role of microorganisms in the development of diseases of various human systems. Inflammatory bowel diseases, including ulcerative colitis, belong to pathological conditions with an unclear etiology characterized by a chronic severe course, a diverse clinical picture, difficulty in establishing a diagnosis, long-term treatment. In this research with the modern diagnostic methods an attempt is made to come closer to understanding the changes that occur in the intestinal microbiota with ulcerative colitis, identifying probable etiological and pathogenetic agents, and identifying possible targets for exposure as additional methods of treating the disease.

Keywords: ulcerative colitis, microbiota, microbiome, real-time PCR (polymerase chain reaction)

Введение

Микробиом кишечника человека является одним из наиболее активно исследуемых микробных сообществ. Это связано с невероятной сложностью его состава и изобилием взаимодействий с организмом человека. Все чаще формулируются гипотезы о вовлеченности кишечной микробиоты в патогенез различных заболеваний, чему с каждым годом появляется все больше подтверждений [6].

Актуальность проблемы воспалительных заболеваний кишечника не вызывает сомнений. Это обусловлено ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, рецидивирующим течением, развитием угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной и дорогостоящей терапии, неблагоприятным медико-социальным прогнозом [1].

Язвенный колит представляет собой хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. Этиология воспалительных заболеваний кишечника, в том числе язвенного колита, не установлена. Основопологающую роль в патогенезе играет сочетание нескольких факторов: генетическая предрасположенность, дефекты врожденного

и приобретенного иммунитета, кишечная микрофлора и различные факторы окружающей среды [2].

На основании результатов ряда научных исследований последних лет формируется общее представление о воспалительных заболеваниях кишечника как о болезнях, в основе которых лежит нарушение взаимодействия иммунной системы толстой кишки с внешними агентами, прежде всего – микробами кишечника, что делает микробиоту объектом более пристального изучения [10,11,22].

Роль микробиоты в развитии воспаления кишечной стенки до сих пор неясна. Может ли дисбиоз быть одной из причин заболевания, или все-таки является его следствием? Разные виды и классы бактерий оказывают различное влияние на иммунный ответ, возможно, что увеличение доли микробов с сильным противовоспалительным потенциалом и уменьшением доли бактерий, способствующих формированию иммунологической толерантности, предрасполагает к развитию воспалительных заболеваний кишечника [17].

Цель исследования: оценить микробиом толстой кишки при различных формах язвенного колита методом ПЦР в режиме реального времени.

Материалы и методы

В исследование включены 70 пациентов с язвенным колитом, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении на базе отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих» в 2017–2018 гг. Больным проводилось комплексное обследование с использованием современных клиничко-лабораторных и инструментальных, в том числе эндоскопических, ультразвуковых и лучевых методов. Диагноз язвенного колита устанавливался на основании критериев и классификаций, утвержденных в современных клинических рекомендациях [19].

Для определения состава пристеночной (мукозной) микробиоты во время выполнения колоноскопии с илеоскопией осуществлялся забор биоптатов

из левых отделов толстой кишки при тотальном поражении, из правых и левых отделов при проктите и левостороннем поражении, а также стерильным одноразовым зондом производился соскоб из анального канала. Образцы фекалий собраны для изучения видового разнообразия просветной (транзитной) микрофлоры.

В полученных образцах методом ПЦР в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора ДТ96 (рис. 1) (производитель НПО «ДНК-Технология», Россия) на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России определен состав и проведена количественная оценка пристеночной и просветной микробиоты.

ПЦР в реальном времени – это методика, прочно вошедшая в повседневную практику

исследовательских и клинических лабораторий по всему миру, позволяющая регистрировать накопления продуктов амплификации на протяжении всего процесса, что дает больше информации об особенностях реакции. Метод постоянно совершенствуется с разработкой новых праймеров [4,5].

Установлены следующие показатели: контроль взятия материала (КВМ), общая бактериальная масса (ОБМ), абсолютные значения микроорганизмов с последующим расчетом относительных показателей.

Абсолютные значения показателей ОБМ, КВМ и диагностируемых микроорганизмов в результатах представлены в виде десятичного логарифма (lg), который рассчитан по номеру порогового цикла и ориентировочно соответствует количеству искомой ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), выраженной в геном-эквивалент в образце (ГЭ/обр.). Например, абсолютный показатель микроорганизма в результатах ПЦР равен 3,0, т.е. 10^3 ГЭ/обр. Абсолютные значения показателей зависят от техники взятия биоматериала и способа выделения ДНК. Для более точного и объективного

анализа рассчитываются относительные количественные показатели микробного состава, отражающие количество конкретных микроорганизмов по отношению к ОБМ. Относительные показатели представлены в виде разницы десятичных логарифмов соответствующей группы микроорганизмов и общей бактериальной массы. Например, ОБМ составляет 7,0 lg, абсолютный показатель микроорганизма 6,7 lg; относительный показатель $(6,7 \lg - 7,0 \lg) = -0,3 \lg$.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе анализа данных AtteStat 12.0.5 (Microsoft Excel). Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. При анализе распределений количественных данных определяли меры центральной тенденции – медиану (Me) и меры дисперсии – интерквартильный размах в виде 25% и 75% процентилей. Для определения статистической значимости непрерывных величин малых выборок применялись непараметрические тесты: F-критерий Фишера и U-критерий Манна-Уитни. Критерием достоверности был $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Среди 70 обследованных пациентов было 43 женщины (61,4%) и 27 мужчин (38,6%). Средний возраст больных $40 \pm 14,4$ лет. Давность заболевания $7,22 \pm 6,9$ года (диапазон от 6 месяцев до 38 лет).

Согласно Монреальской классификации, оценивающей протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки, выделены тотальный колит в 78,6% (n=55) и левосторонний колит в 21,4% (n=15) случаев.

Острый язвенный колит диагностирован у 3 (4,3%) пациентов, хроническое рецидивирующее течение у 29 (41,4%) и хроническое непрерывное течение у 38 (54,3%) пациентов.

На основании критериев Truelove-Witts, используемых в повседневной клинической практике, больные разделены на следующие группы: клиническая ремиссия – 25,7% (n=18), легкая атака – 54,3% (n=38) и среднетяжелая атака – 20% (n=14).

Эндоскопическая активность заболевания на основании классификации по Schroeder: ремиссия выявлена у 18 (25,7%), минимальная активность – у 31 (44,3%), умеренная активность – у 18 (25,7%), выраженная активность – у 3 (4,3%) пациентов.

В качестве лечения больные получали различные схемы. Базисную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) на момент забора материала принимали большая часть пациентов – 47,1% (n=33). Комбинированное лечение салицилатами и глюкокортикостероидами (ГКС) получали 14,3% (n=10), салицилатами и иммуносупрессорами (азатиоприн (АЗА)) – 21,4% (n=15), биологическую (БИОЛ) терапию генно-инженерными препаратами (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) изолированно или в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн) – 17,1% (n=12) больных.

В ходе исследования идентифицировано 30 групп микроорганизмов четырех основных (*Firmicutes*,

Bacteroidetes, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*) и трех (*Euryarchaeota*, *Fusobacteriaceae* и *Verrucomicrobia*) редко встречающихся флотипов (табл. 1).

Общая бактериальная масса в анализируемых материалах представлена следующий образом: наибольшая обсемененность выявлена в образцах фекалий и соскобе анального канала 6,55 и 4,98 lg ГЭ/обр. соответственно, наименьшая – в биоптатах толстой кишки – 4,51 lg ГЭ/обр. (рис. 2).

Согласно полученным суммарным абсолютным значениям микроорганизмов по результатам ПЦР в реальном времени в образцах фекалий представили микробиоты распределились в следующем порядке: *Firmicutes* (47,23) → *Bacteroidetes* (21,96) → *Proteobacteria* (19,79) → *Actinobacteria* (10,16) → *Verrucomicrobia* (1,39) → *Fusobacteriaceae* (0,55) → *Euryarchaeota* (0,07), в образцах соскоба – *Firmicutes* (35,63) → *Proteobacteria* (19,79) → *Bacteroidetes* (11,74) → *Actinobacteria* (10,16) → *Fusobacteriaceae* (1,14) → *Verrucomicrobia* (0,90) → *Euryarchaeota* (0,68) и в биоптатах толстой кишки – *Firmicutes* (26,40) → *Bacteroidetes* (13,54) → *Proteobacteria* (9,76) → *Actinobacteria* (5,64) → *Fusobacteriaceae* (1,04) → *Verrucomicrobia* (0,60) → *Euryarchaeota* (0,00) lg ГЭ/обр. (рис. 3).

Для более точного и объективного статистического анализа рассчитаны относительные количественные показатели микробного состава, отражающие число конкретных микроорганизмов по отношению к ОБМ (разница десятичных логарифмов соответствующей группы микроорганизмов и ОБМ).

В составе мукозной флоры преобладают *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoides*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Enterobacteriaceae*, в составе просветной микрофлоры – *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoides*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*.

Рисунок 1.
Амплификатор детектирующий ДТ96

Филотип	Род, вид
Firmicutes	<i>Clostridium leptum</i>
	<i>Clostridium coccooides</i>
	<i>Clostridium difficile</i>
	<i>Anaerococcus</i>
	<i>Enterococcus</i>
	<i>Streptococcus_spp</i>
	<i>Staphylococcus_spp</i>
	<i>Lactobacillaceae</i>
	<i>Erysipelotrichaceae</i>
	<i>Dialister+Megasphaerae+Alisonella+Vellonella</i>
	<i>Mageebacillus_indolicus</i>
Bacteroidetes	<i>Bacteroides_spp</i>
	<i>Parabacteroides_spp</i>
	<i>Alistipes_spp</i>
	<i>Butyricimonas</i>
	<i>Prevotella_spp</i>
Proteobacteria	<i>Desulfovibrio_spp</i>
	<i>Helicobacter_spp</i>
	<i>Bdellovibrio</i>
	<i>Suterella wadsworthensis</i>
	<i>Pseudomonas_spp</i>
	<i>Enterobacteriaceae</i>
	<i>Campylobacter_spp</i>
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium_spp</i>
	<i>Coriobacteria</i>
Euryarchaeota	<i>Methanobrevibacter_spp</i>
Fusobacteriaceae	<i>Fusobacteriaceae</i>
Verrucomicrobia	<i>Akkermansia_muciniphila</i>

Таблица 1.
Филотипы микроорганизмов и их представители, идентифицированные методом ПЦР в реальном времени

Рисунок 2.
Общая бактериальная масса (ОБМ) в полученных образцах (lg(ГЭ/обр.))

Рисунок 3.
Абсолютное количество микроорганизмов в полученных образцах в зависимости от фило типа (lg(ГЭ/обр.))

Рисунок 4.
Относительное количество микроорганизмов, нормированное на общую бактериальную массу, в образцах биопсии при левостороннем язвенном колите (разница lg(ГЭ/образец) группы микроорганизмов и ОБМ – Ме (25%;75%)) (p > 0,05).

Таблица 2.
Относительное количество микроорганизмов, нормированное на общую бактериальную массу, в образцах биопсии при хроническом течении язвенного колита (разница lg(ГЭ/образец) группы микроорганизмов и ОБМ – Ме (25%;75%)) (p > 0,05).

Микроорганизмы	Рецидивирующее течение	Непрерывное течение
Cl.leptum_gr+	-0,58	-0,69
Cl.leptum_gr-	-1,01	-1,15
Streptococcus_spp	-0,89	-1,03
Cl.coccoides	-0,67	-0,48
Bacteroides_spp	-0,47	-0,27
Bifidobacterium_spp	-1,48	-1,39
Parabacteroides_spp	-1,37	-1,27
Alistipes_spp	-2,04	-1,75
Coriobacteria	-1,58	-1,76
Dialister+Alisonella+Megasphaerae+Vellonella	-1,24	-1,46
Pseudomonas_spp	-1,74	-1,95
Enterobacteriaceae	-1,14	-1,37
Prevotella	-1,62	-1,88
Erysipelotrichaceae	-1,77	-1,76

Рисунок 5.
Относительное количество микроорганизмов, нормированное на общую бактериальную масса при различной эндоскопической активности язвенного колита (разница lg(ГЭ/образец) группы микроорганизмов и ОБМ – Ме (25%;75%))

Микроорганизмы	5-АСК	5-АСК+ГКС	5-АСК+АЗА	БИОЛ
<i>Clostridium_leptum_gr+</i>	-0,55	-0,63	-0,86	-0,62
<i>Streptococcus_spp</i>	-0,83	-1,21	-0,79	-1,23
<i>Clostridium_coccoides_gr</i>	-0,59	-0,56	-0,60	-0,81
<i>Bacteroides_spp</i>	-0,38	-0,47	-0,45	-0,26
<i>Bifidobacterium_spp</i>	-1,27	-1,30	-1,43	-1,80
<i>Parabacteroides_spp</i>	-1,18	-1,45	-1,57	-1,34
<i>Alistipes_spp</i>	-1,82	-2,04	-1,99	-1,88
<i>Coriobacteria</i>	-1,56	-2,04	-1,36	-2,25
<i>Dialister+Alisonella+Megasphaerae+Vellonella</i>	-1,33	-1,29	-1,49	-1,34
<i>Pseudomonas_spp</i>	-1,79	-1,76	-1,97	-1,86
<i>Enterobacteriaceae</i>	-1,30	-1,00	-1,49	-0,99
<i>Prevotella_spp</i>	-1,86	-1,60	-1,43	-1,73
<i>Clostridium_leptum_gr-</i>	-1,06	-0,97	-1,18	-1,13
<i>Erysipelotrichaceae</i>	-1,74	-2,06	-1,39	-2,13
<i>Escherichia coli</i>	-2,61	-1,97	-2,41	-2,07

Таблица 3.

Относительное количество микроорганизмов, нормированное на общую бактериальную массу, в образцах биопсии в зависимости проводимой терапии при язвенном колите (разница lg(ГЭ/образец) группы микроорганизмов и ОБМ – Ме (25%;75%)) ($p > 0,05$).

Примечание

5-АСК – препараты 5-аминосалициловой кислоты, ГКС – глюкокортикостероиды, АЗА – азатиоприн, БИОЛ – биологическая терапия

Проведен сравнительный анализ разнообразия пристеночной микробиоты в образцах биопсий при различных вариантах протяженности поражения, течения заболевания, тяжести атаки, эндоскопической активности и схемах консервативного лечения пациентов с язвенным колитом.

При левостороннем колите нами не выявлено достоверной разницы между микробным составом мукозной микробиоты пораженного отдела толстой кишки (левые отделы ободочной кишки) и не вовлеченного в воспалительный процесс (правые отделы ободочной кишки) ($p > 0,05$) (рис. 4).

Острый язвенный колит диагностирован у 3 (4,3%) пациентов и ввиду малочисленной выборки в сравнительный анализ не включен. Сопоставление разнообразия бактерий при хроническом рецидивирующем и хроническом непрерывном течении заболевания также не показало значимых отличий ($p > 0,05$) (табл. 2).

Сравнение составов микроорганизмов при различной степени эндоскопической активности продемонстрировало, что число *Streptococcus_spp* ($p=0,043$) и *Pseudomonas_spp* ($p=0,05$) снижено при ремиссии воспалительного процесса. В остальном разнообразие бактерий достаточно идентично, даже при выраженной активности язвенного колита и представлено всеми основными фило типами (рис. 5).

В таблице 3 приведены данные по микробиоте толстой кишки в зависимости от проводимой лекарственной терапии. Основная часть бактериального сообщества представлена *Clostridium_leptum_gr+*, *Clostridium_coccoides*, *Bacteroides_spp*, *Streptococcus_spp*, также *Enterobacteriaceae*, *Clostridium_leptum_gr-*, *Parabacteroides_spp* и *Bifidobacterium_spp*. Число *Coriobacteria*, *Erysipelotrichaceae* и *Streptococcus_spp* снижено при биологической терапии.

Выводы

1. В исследуемых образцах преобладают представители трех фило типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria*.
2. Максимальная бактериальная обсемененность выявлена в образцах фекалий.
3. Состав пристеночной (мукозной) микрофлоры более разнообразен по сравнению с транзитной флорой.
4. При левостороннем колите нет достоверной разницы в составе микроорганизмов между

пораженным и непораженным участком толстой кишки ($p > 0,05$).

5. При хроническом рецидивирующем и непрерывном течении заболевания состав микробиоты практически идентичен ($p > 0,05$).
6. Количество *Streptococcus_spp* и *Pseudomonas_spp* уменьшено при эндоскопической ремиссии воспалительного процесса ($p=0,05$).
7. Число *Coriobacteria*, *Erysipelotrichaceae* и *Streptococcus_spp* имеет тенденцию к снижению при биологической терапии.

Обсуждение результатов

Согласно имеющимся публикациям, известно, что у пациентов с язвенным колитом достоверно снижено число полезных комменсальных бактерий, населяющих желудочно-кишечный тракт [15]. Несколько исследований, основанных на проведении метагеномного анализа, доказали, что, прежде всего, это представители типа *Firmicutes*. Например, два вида *Clostridium* – это *C. coccoides* (кластер *Clostridium XIVa*) и *C. leptum* (кластер

Clostridium IV), которые по нашим данным преобладают в составе флоры при язвенном колите, достоверно снижены при ВЗК, при этом они играют важную роль в поддержании функций микробиоты путем производства бутирата [3, 13, 20].

Анализ фекальной микробиоты пациентов с ВЗК показал уменьшение количества *Bifidobacterium adolescentis* (*B. adolescentis*) (тип *Actinobacteria*, класс *Actinobacteria*), продуцирующих фолаты.

Существует мнение о наличии корреляции между уменьшением биодоступности фолата и увеличением риска развития колоректального рака при длительном течении язвенного колита [9].

Семейство *Campylobacteraceae* (тип *Proteobacteria*, класс *Epsilonproteobacteria*) участвует в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Недавние исследования показывают, что представительство *Campylobacter concisus* (*C. concisus*) и *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) в биоптатах или образцах фекалий пациентов с язвенным колитом больше, чем у группы сравнения. Прикрепление к эпителиальным клеткам кишки *C. concisus* и *C. jejuni* вызывает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО-α [14].

В одной из работ, выполненной на 22 пациентах с ВЗК, сравнивали микробный состав в образцах биопсии при активности и ремиссии заболевания. Бактериальные сообщества, принадлежащие к роду *Parabacteroides*, *Pseudomonas* и *Micrococcus*, доминируют в кишечнике во время острой фазы ВЗК по сравнению с пациентами в фазе ремиссии, что не противоречит нашим результатам [8].

Данных о воздействии лекарственных препаратов на состав микрофлоры кишечника в настоящее время немного. К примеру, препараты 5-АСК уменьшают количество бактерий в образцах фекалий у больных с ВЗК и снижают концентрацию микроорганизмов мукозной флоры по сравнению с не лечеными пациентами [7].

О влиянии тиопуринов и глюкокортикоидов на состав кишечной микробиоты существует мало информации. Лечение тиопуринами повышает

концентрацию бактерий мукозной флоры [18]. Было установлено, что данные препараты ингибируют рост *Mycobacterium avium* подвидовой паратуберкулез *in vitro* [16]. Wills E. S. et al. показали, что использование тиопуринов значительно сократило бактериальное разнообразие в образцах фекалий пациентов с ВЗК по сравнению с другими лекарственными средствами, включая анти-ФНО-α, месалазин и кортикостероиды [21].

Влияние глюкокортикоидов на кишечную микробиоту исследовано на животных моделях. В экспериментах на мышинной модели кортикостероиды увеличивают численность *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, устраняя присутствие *Mucispirillum*, подавляющего секрецию муцина в нормальных условиях и в условиях воспаления [12].

Научные исследования, посвященные изучению микробиоты и ее свойств при воспалительных заболеваниях кишечника, проведены на небольших выборках пациентов, и в большинстве из них за основу взяты образцы фекалий, что не позволяет оценить состав мукозной микрофлоры и не отражает в полной мере разнообразие кишечной микробиоты.

В настоящей работе изучен транзитный и пристеночный микробиом в зависимости от протяженности поражения толстой кишки, тяжести течения и эндоскопической активности заболевания, а также получаемой лекарственной терапии при язвенном колите.

Планируется продолжение исследования, набор пациентов контрольной группы для дальнейшего анализа и сравнения с уже имеющимися данными.

Литература | References

- Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер; пер. с нем. А. А. Шептулина, М.: ГОЭТАР-МЕД, 2001, 500 с.
Adler G. Bolezn' Krona i yavennyj kolit. M.: GOETAR-MED, 2001. 500 P.
- Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита//Колопроктология, 2017, № 1(59), С. 6–30.
Klinicheskie rekomendacii rossijskoj gastroenterologicheskoy associacii i associacii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu yavennogo kolita. Koloproktologiya. 2017. no. 1(59), pp.6–30.
- Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Болдырева М.Н., Кунаева В.А. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2018, № 153(5), С. 104–111.
Loranskaya I. D., Khalif I. L., Boldyreva M. N., Kunaeva V. A. Characteristic of microbiome in inflammatory bowel disease (Review). Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;(5):104–111. (In Russ.)
- Пристеночная микрофлора кишечника. И.Д. Лоранская и др. М.: Прима Принт, 2015, 100 С.
Loranskaya I. D. et al. Pristenochnaya mikroflora kishhechnika. M.: Prima Print, 2015. 100 P.
- ПЦР в реальном времени / Д. В. Ребриков [и др.]; под ред. Д. В. Ребрикова, 7-е изд. М.: Лаборатория знаний, 2019, 223 с.
Rebrikov D. V. et al. PCR v real'nom vremeni. 7-e izd. M.: Laboratoriya znanij, 2019. 223 P.
- Чаплин А.В., Ребриков Д. В., Болдырева М. Н. Микробиом человека. Вестник РГМУ, 2017, no. 2, С. 5–13.
Chaplin A. V., Rebrikov D. V., Boldyreva M. N. Mikrobiom cheloveka. Vestnik RGMU. 2017, no. 2, pp. 5–13.
- Andrews C.N., Griffiths T.A., Kaufman J. et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters fecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2011. no. 34(3), pp. 374–83.
- Bharadwaj R. S. Role of bacteria in Inflammatory bowel disease (IBD). International Journal of Infectious Diseases. 2016, Vol.45, Suppl. 1, pp. 134.
- Biasco G., Zannoni U., Paganelli G. M. et al. Folic acid supplementation and cell kinetics of rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev, 1997, no. 6, pp.469–471.
- Frank D.N., Amand A. L. St, Feldman R. A. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 2007, no. 104, pp.13780–13785.
- Frick J.S., Autenrieth I. B. The gut microflora and its variety of roles in health and disease. Curr Top Microbiol Immunol, 2013, no. 358, pp.273–89.
- Huang E.Y., Inoue T., Leone V.A. et al. Using corticosteroids to reshape the gut microbiome: implications for

- inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, no. 21(5), pp. 963–72.
13. Kabeerdoss J., Sankaran V., Pugazhendhi S. *et al.* Clostridium leptum group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease: a case-control study in India. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13:20.
 14. Man S.M., Kaakoush N.O., Leach S.T. *et al.* Host attachment, invasion, and stimulation of proinflammatory cytokines by *Campylobacter concisus* and other non-*Campylobacter jejuni* *Campylobacter* species. *J. Infect. Dis*, 2010, no. 202, pp.1855–65.
 15. Nagao-Kitamoto H., Kamada N. Host-microbial Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease. *Immune Netw*, 2017, № .17(1), pp.1–12.
 16. Shin S.J., Collins M. T. Thiopurine drugs azathioprine and 6-mercaptopurine inhibit *Mycobacterium paratuberculosis* growth in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, no. 52(2), 418–26.
 17. Sokol H., Seksik P., Rigottier-Gois L. *et al.* Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*, 2006, no. 12, pp.106–111.
 18. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Bengmark S. *et al.* Azathioprine and mesalazine-induced effects on the mucosal flora in patients with IBD colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, no. 13(1), pp.51–6.
 19. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, Vol. 11, Issue 6, pp. 649–670.
 20. Vermeiren J., Van den Abbeele P., Laukens D. *et al.* Decreased colonization of fecal *Clostridium coccoides*/*Eubacterium rectale* species from ulcerative colitis patients in an in vitro dynamic gut model with mucin environment. *FEMS Microbiol Ecol*, 2012, no. 79, pp. 685–96.
 21. Wills E.S., Jonkers D.M., Savelkoul P.H. *et al.* Fecal microbial composition of ulcerative colitis and Crohn's disease patients in remission and subsequent exacerbation. *PLoS One*, 2014;9(3): e90981.
 22. Wilson J.C., Furlano R.I., Jick S.S. *et al.* Inflammatory bowel disease and the risk of autoimmune diseases. *J Crohns Colitis*, 2016, no. 10, pp.186–93.