

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-164-182>

Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (Часть 2): роль микробиома и нутритивных факторов

Хавкин А. И.^{1,2}, Николайчук К. М.³, Шрайнер Е. В.^{3,4}, Шаймарданова Д. Р.³, Веремченко А. С.³, Левченко И. Д.³, Платонова П. Я.³, Новикова М. Ф.³, Дудурич В. В.^{5,6}

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

² Белгородский государственный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (Белгород, Россия)

³ Новосибирский государственный университет, (ул. Пирогова 1, Новосибирск, 630090, Россия)

⁴ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, (ул. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО» (Кронверский пр. д. 49 лит. А, Санкт-Петербург, Россия)

⁶ «Сербалаб» генетическая лаборатория, (Большой проспект ВО, д. 90 кор.2 лит «З», Санкт-Петербург, Россия)

Для цитирования: Хавкин А. И., Николайчук К. М., Шрайнер Е. В., Шаймарданова Д. Р., Веремченко А. С., Левченко И. Д., Платонова П. Я., Новикова М. Ф., Дудурич В. В. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (Часть 2): роль микробиома и нутритивных факторов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 164–182. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-164-182

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

khavkin@nikid.ru

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А. В. Мазурина; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института

Николайчук Кирилл Михайлович, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Шрайнер Евгения Владимировна, к.м.н., врач гастроэнтеролог, педиатр, научный сотрудник; доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета

Шаймарданова Диана Рамильевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Веремченко Анастасия Сергеевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Левченко Ирина Дмитриевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Платонова Полина Яновна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

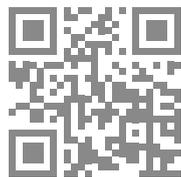
Новикова Мария Федоровна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Дудурич Василиса Валерьевна, биолог-генетик, научный руководитель проекта «Цифровой сервис для превентивной медицины»; Руководитель отдела метагеномных исследований

Резюме

В рамках работы проведен обзор современных данных о структуре микробиоты и её взаимодействии с хозяином, а также оценено влияние микробного сообщества на иммунную систему и развитие хронического воспаления в желудочно-кишечном тракте. В обзоре представлены современные данные о влиянии диеты на ход и терапию ВЗК. Изучение роли микробиоты и диеты в патогенезе ВЗК показало, что микробный дисбиоз и вирус Эпштейна-Барр могут усугублять течение ВЗК. Определённые продукты ухудшают симптомы, в то время как моносахаридная диета способствует ремиссии. Результаты подчёркивают важность индивидуального подхода к питанию для улучшения лечения ВЗК.

EDN: NHRZZG



Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, патогенез, микробиота, питание и диета при ВЗК

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Current understanding of the aetiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases (Part 2): the role of the microbiome and nutritional factors

A. I. Khavkin^{1,3}, K. M. Nikolaychuk², E. V. Shrayner^{2,4}, D. R. Shaimardanova², A. S. Veremenko², I. D. Levchenko², P. Ya. Platonova², M. F. Novikova², V. V. Dudurich^{5,6}

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpuhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)

² Novosibirsk State University, (1, Pirogova st., Novosibirsk, 630090, Russia)

³ Belgorod State Research University, (Belgorod, Russia)

⁴ Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS (8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia)

⁵ ITMO National Research University, (49 lit.A, Kronversky ave., Saint Petersburg, Russia)

⁶ "Ceralab" laboratory, (Bolshoy Prospekt VO, 90 cor.2 lit. "Z", St. Petersburg, Russia)

For citation: Khavkin A. I., Nikolaychuk K. M., Shrayner E. V., Shaimardanova D. R., Veremenko A. S., Levchenko I. D., Platonova P. Ya., Novikova M. F., Dudurich V. V. Current understanding of the aetiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases (Part 2): the role of the microbiome and nutritional factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 164–182. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-164-182

✉ **Corresponding author:**

Anatoly I. Khavkin
khavkin@nikid.ru

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A. V. Mazurin; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases; ORCID: 0000-0001-7308-7280
Kirill M. Nikolaychuk, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0001-8364-6066
Evgenia V. Shrayner, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; researcher; ORCID: 0000-0003-3606-4068
Diana R. Shaimardanova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0009-7816-5562
Anastasia S. Veremenko, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0002-9228-2350
Irina D. Levchenko, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0002-7317-6077
Polina Ya. Platonova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0004-1880-9585
Maria F. Novikova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0008-7479-8277
Vasilisa V. Dudurich, biologist-geneticist, scientific director of the project "Digital service for preventive medicine"; Head of the metagenomic research department; ORCID: 0000-0002-6271-5218

Summary

This work reviews current data on the structure of the microbiota and its interaction with the host, and assesses the impact of the microbial community on the immune system and the development of chronic inflammation in the gastrointestinal tract. This review presents current evidence on the influence of diet on the course and therapy of GI tract inflammation. Studies on the role of microbiota and diet in the pathogenesis of ICD have shown that microbial dysbiosis and Epstein-Barr virus can exacerbate the course of ICD. Certain foods worsen symptoms, while a monosaccharide diet favours remission. The results emphasise the importance of an individualised nutritional approach to improve the treatment of IBS.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, pathogenesis, microbiota, nutrition and diet in IBD

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

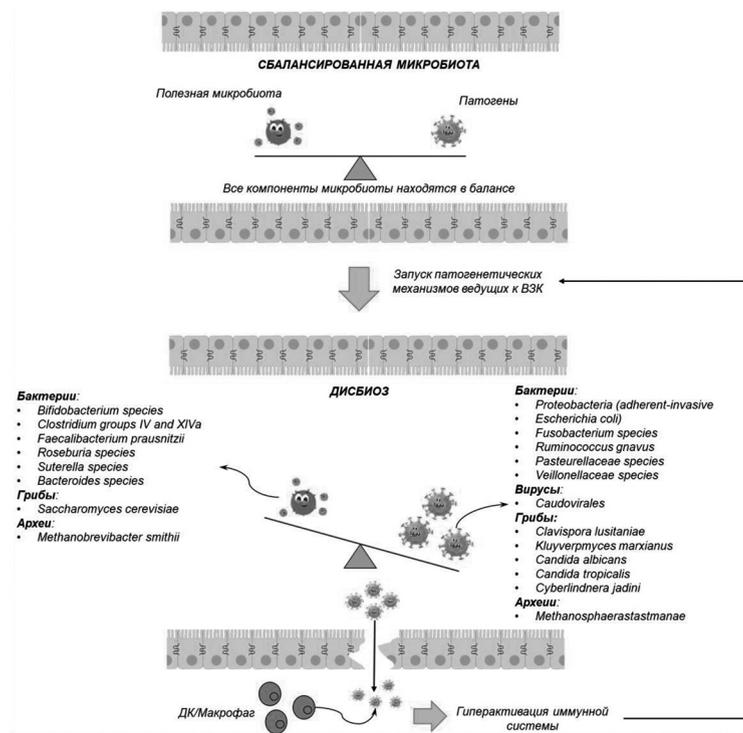
Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, представляют собой группу хронических воспалительных состояний желудочно-кишечного тракта. Эти заболевания характеризуются периодами обострений и ремиссий, значительно ухудшая качество жизни пациентов и приводя к необходимости длительного медицинского вмешательства и даже хирургической коррекции. Несмотря на значительные усилия в области исследования ВЗК, точные механизмы их патогенеза до конца не ясны, что ограничивает возможности эффективного лечения.

Современные исследования указывают на то, что микробиота кишечника, состоящая из бактерий, вирусов, грибов и архей, играет важную роль в поддержании кишечного здоровья и развитии ВЗК. Микробиота оказывает влияние на множество физиологических процессов, включая развитие иммунной системы, защиту от патогенных микроорганизмов и усвоение питательных веществ. Нарушения в составе и функциях микробиоты, известные как дисбиоз, связаны с возникновением воспалительных реакций и могут способствовать патогенезу ВЗК.

Рисунок 1. Изменения в микрофлоре кишечника у больных воспалительными заболеваниями кишечника в сравнении с здоровыми (ДК – дендритные клетки).

Figure 1. Changes in intestinal microflora in patients with inflammatory bowel diseases compared to healthy controls (DC - dendritic cells).



Целью данного исследования является детальный анализ взаимодействий между микробиотой и хозяином в контексте ВЗК, выявление конкретных патогенных микроорганизмов, влияющих на развитие заболевания, и оценка их возможной роли в патогенезе. Особое внимание уделяется таким факторам, как изменение биоразнообразия микробиоты, иммунный ответ хозяина на микробную флору и роль вирусной инфекции, в частности вируса Эпштейна-Барр, в усугублении течения ВЗК. Помимо этого, в данном обзоре отводится значимая доля анализу диеты. Так определённые продукты могут усугублять клиническую картину ВЗК, подчёркивая важность индивидуализированного

подхода к диетотерапии. В исследовании рассматривается диета, основанная на употреблении моносахаридов, которая способствовала достижению ремиссии и снижению воспалительного процесса у значительного числа пациентов с ВЗК. Такой подход к питанию может оказаться перспективным для стабилизации кишечной микрофлоры и улучшения общего состояния пациентов.

В обзоре представлены существующие данные о составе микробиоты у пациентов с ВЗК, выявить связь между определёнными микробиологическими профилями и клиническими проявлениями заболевания, показано воздействие диеты на ход течения ВЗК.

Роль микробиоты в патогенезе ВЗК

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой сложные расстройства, характеризующиеся хроническим воспалением желудочно-кишечного тракта. Хотя точная этиология этих заболеваний до сих пор не полностью выяснена, существует растущее признание того, что кишечная микробиота играет ключевую роль в их патогенезе [1].

Человеческий кишечник населен триллионами микроорганизмов, включая бактерии, грибы и вирусы. Эти микроорганизмы взаимодействуют с иммунной системой хозяина, обеспечивая защиту от патогенных микроорганизмов и способствуя образованию и поддержанию нормальной кишечной барьерной функции. Однако при ВЗК наблюдается нарушение этого взаимодействия, что приводит к хроническому воспалению [2].

Исследования показали, что у пациентов с ВЗК кишечная микробиота отличается от здоровых людей. Эти изменения характеризуются снижением биоразнообразия и изменением соотношения

определённых бактериальных групп. Например, у пациентов с ВЗК часто наблюдается уменьшение количества полезных бактерий, таких как *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, и увеличение количества потенциально патогенных, таких как *Proteobacteria* [3].

Эти изменения в составе микробиоты могут способствовать развитию воспаления путем стимуляции иммунной системы к продукции воспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Кроме того, некоторые кишечные бактерии могут продуцировать вещества, которые повреждают кишечный эпителий или стимулируют иммунную систему к атаке собственных тканей организма [4].

Таким образом, кишечная микробиота играет центральную роль в патогенезе ВЗК, воздействуя на иммунную систему и кишечный барьер. Восстановление нормального состава и функции кишечной микробиоты может стать потенциальной стратегией лечения ВЗК в будущем [5]. Давайте рассмотрим роль компонентов микробиоты более подробно.

Роль бактериальной компоненты микробиоты в патогенезе ВЗК

Многочисленные исследования, проведенные на людях и лабораторных моделях на животных, последовательно демонстрируют значимые изменения в составе кишечного микробиома у пациентов с ВЗК. Особое внимание уделяется бактериальному сегменту микробиоты, где наблюдается уменьшенное бактериальное разнообразие и дисбаланс в бактериальном профиле. Метагеномные методы, применяемые в большинстве этих клинических исследований, позволяют декодировать фрагменты генов последовательностей 16S rRNA в образцах, предоставляя возможность предсказать микробный профиль при патологии и динамику его изменений в ходе лечения. Подходы, основанные на вычислительных методах PICRUSt, дополнили данные, полученные на основе 16S rRNA, предоставив глубокие данные о функциональных возможностях микробиоты при ВЗК [6].

Определенные патогенные бактерии, включая представителей *Proteobacteria* (например, некоторые штаммы *Escherichia coli*), *Veillonellaceae*, *Pasteurellaceae*, виды *Fusobacterium* и *Ruminococcus gnavus*, часто обнаруживаются в повышенных концентрациях у пациентов с ВЗК [7]. В других исследованиях также отмечается заметное увеличение доли представителей типа *Proteobacteria*, к которому относятся такие потенциально патогенные рода, как *Escherichia*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Desulfovibrio*, *Helicobacter* и *Vibrio*, регулярно фиксируется у пациентов с ВЗК [4]. Кроме того, у пациентов с ВЗК часто отмечается повышенное содержание бактерии *R. gnavus*, разлагающей муцин, что может нарушать стабильность кишечного барьера и способствовать развитию воспаления [4].

Патогенные бактерии вызывают воспаление, высвобождая эндотоксины и другие метаболиты, которые связываются с рецепторами клеток, вызывая продукцию провоспалительных цитокинов. Псевдопатобионты, такие как *Helicobacter pylori* и *C. difficile*, способствуют воспалению, характерному для БК. Однако анализ микробиоты у пациентов с ВЗК показал, что некоторые бактерии, такие как *Dialister invisus*, чрезмерно обильны, но при этом их активность минимальна или отсутствует.

В свою очередь, полезные бактерии, такие как группы *Clostridium* IV и XIVa, *Bacteroides*, *Suterella*, *Roseburia*, виды *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*, часто обнаруживаются в сниженных

концентрациях при ВЗК. Так бактерия *F. Prausnitzii* (тип *Firmicutes*), известная своими противовоспалительными свойствами, часто встречается в сниженных концентрациях при БК. Однако данные о её количестве при ЯК противоречивы: в некоторых исследованиях отмечается её увеличение, в других – снижение [4]. Также данная бактерия характеризуется способностью влиять на клеточные пути, взаимодействуя с рецепторами внутри клеток кишечника, производит пептиды из белка, известного как микробная противовоспалительная молекула (МММ), которая блокирует ядерный фактор (NF)-κB и уменьшает продукцию IL-1β-induced IL-8 кишечными клетками [8].

Постоянное уменьшение количества *Roseburia spp.* у пациентов с ВЗК также было зафиксировано в ряде исследований [4]. Обе эти бактерии играют ключевую роль в производстве бутирата – важного источника энергии для клеток кишечника, который укрепляет кишечный барьер и обладает выраженными иммунорегулирующими свойствами [9].

Стоит отдельно упомянуть, что бактерии являются носителями LPS о роли которого мы говорили выше. Так в микробиоте кишечника основными источниками LPS служат бактерии типа – *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* [10]. Однако токсичность для организма LPS в зависимости от типа бактерии диаметрально отличается, так LPS, производимый бактериями *Bacteroides*, имеет минимальное воспалительное действие или даже не проявляет его, в то время как LPS, выделяемый *E. coli*, характеризуется высокой токсичностью и может усиливать значительное выделение белка кальпротектина в кале [10]. Помимо этого, LPS регулируется микробиотой кишечника, которая влияет на физиологию организма и способствует проникновению LPS в системное кровообращение. Метаболиты, образующиеся от различных микробных таксонов кишечника, приводят к нарушению проницаемости кишечника, что позволяет токсичному LPS переходить из кишечника в кровь, активируя иммунные клетки, не связанные с кишечником [10]. Было выявлено, что у пациентов с ВЗК в сыворотке крови содержится повышенное количество LPS и рецепторов, связывающих LPS, по сравнению с здоровыми людьми, что может провоцировать интенсивные иммунные реакции и, следовательно, являться причиной ВЗК [10].

Роль грибковой компоненты

Микобиота играет важную роль в поддержании здорового баланса кишечной микробиоты. Она гармонично сосуществует с другими микроорганизмами, выполняя ряд метаболических функций [11]. Микобиота активно влияет на иммунную систему, взаимодействуя с Th17-хелперами и другими иммунными клетками [12]. Современные методы, такие как глубокое секвенирование региона ITS, геномика и культуромика, позволяют глубже понять иммунные реакции, вызываемые грибковыми антигенами и метаболитами. По данным недавних исследований,

в кишечнике здоровых жителей Индии часто встречаются виды *Candida*, такие как *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*, в то время как у японцев преобладает *Saccharomyces cerevisiae* [11]. Многие исследования указывают на то, что увеличение численности определенных видов *Candida* и *Malassezia* может вызывать отрицательное воздействие на иммунные клетки, что может привести к усилению воспаления в кишечнике через механизмы, зависящие от ИЛ-1β. Этот интерлейсинг активно участвует в воспалительных процессах, и его повышенные

уровни часто обнаруживаются у пациентов с ЯК [4]. Данный факт коррелирует с данными исследований, в которых было показано, что увеличение численности *Candida* и *Malassezia* часто ассоциируется с ЯК, хотя недавно была выявлена и связь *Malassezia* с БК также [13]. Помимо этого, у пациентов с БК в мукозных образцах часто обнаруживается увеличенное количество *Malassezia*. Было показано, что *Malassezia* способна индуцировать полиморфизмы CARD9, который играет важную роль в регуляции воспаления. Однако до сих пор не идентифицированы конкретные антигены или метаболиты *Malassezia*, взаимодействующие с CARD9 [10].

В целом во многих исследованиях отмечается увеличение количества грибов, в особенности *Candida albicans* [4]. Важность данных грибов в патогенезе ЯК связана с пептидом – кандитализином, продуцируемым данными грибами [14]. Данный пептид способствует проникновению грибных клеток в эпителий толстого кишечника, что может являться причиной запуска воспалительного каскада, приводящего к развитию ЯК [14].

Отдельно стоит упомянуть пекарские дрожжи (*S. Cerevisiae*) в контексте ВЗК. Так существуют данные о том, что *S. Cerevisiae* могут запускать

патогенетические звенья развития БК, т.к. маннан (полисахарид, компонент клеточной стенки дрожжей) способен взаимодействовать с Toll-like рецепторами (TLR) и макрофагальным маннозным рецептором (MR) [10]. В связи с этим маннан *S. Cerevisiae* рассматривается как потенциальный биомаркер для диагностики БК.

Таким образом несмотря на обширное количество исследований, посвященных бактериальному микробиому при ВЗК, публикаций, сосредоточенных на кишечном микробиоме, относительно мало. Грибы составляют всего около 0,1% микробиоты в кишечнике [4], однако даже при таких маленьких процентных показателях у пациентов с ВЗК отмечены изменения в составе кишечной микробиоты. В некоторых работах указывается на уменьшение видового разнообразия микробиоты у пациентов с ЯК [15, 16], тогда как у пациентов с БК разнообразие может быть, как увеличено [4, 17], так и уменьшено [18, 19] или оставаться неизменным [20].

В настоящее время точные механизмы взаимодействия кишечных грибов при ВЗК остаются неясными. Для более глубокого понимания этой перспективной области необходимо дальнейшее изучение микробиоты.

Роль вирусов в патогенезе ВЗК

Основным компонентом вирома человека являются бактериофаги [21]. В целом существует крайне малое количество исследований, описывающих виром человека в ЖКТ. При этом в данных исследованиях отмечается, что при ВЗК у пациентов повышается численность *Caudovirales*. Также в данных исследованиях говорится об обратной пропорциональной связи между виромом и бактериальным компонентом микрофлоры кишечника [22–25].

Энтеропатогенные вирусы (норовирусы, ротавирусы, астровирусы, аденовирусы и др.). Энтеропатогенные вирусы редко обнаруживаются у взрослых, страдающих язвенным колитом и болезнью Крона. Эти вирусы, по-видимому, не являются прямыми инициаторами ВЗК. Однако существуют исследования, указывающие на возможную роль норовирусов, относящихся к семейству *Caliciviridae*, в ухудшении состояния ВЗК. В частности, норовирус, может способствовать обострению ВЗК [26]. Также было выявлено, что риск развития болезни Крона увеличивается у людей после инфицирования норовирусом [34]. В одном из экспериментальных исследований обнаружено, что норовирус может взаимодействовать с антигенами Lewis X и Lewis A в воспаленной слизистой оболочке кишечника, что может нарушать репаративные процессы эпителия кишечника и вызывать дисрегуляцию воспалительных реакций при тяжелом ВЗК [35].

Энтеровирусы. Энтеровирусы человека, являются РНК-содержащими вирусами из семейства *Picornaviridae*. Особый интерес представляет подтип *Enterovirus B* (HEV-B), который включает в себя два подвида: вирус Коксаки типа В и эховирусы. Эти подвиды связаны с илеоцекальной формой болезни Крона, которая является одной из форм воспалительного заболевания кишечника (ВЗК).

HEV-B может самостоятельно вызывать развитие фенотипа ВЗК через механизм – «дивергентной врожденной иммуномодуляцией». Это означает, что вирус может влиять на иммунную систему организма таким образом, что это приводит к развитию воспалительного процесса в кишечнике. Нарушения в кишечном виrome или изменения в способности организма распознавать эти вирусы из-за генетической изменчивости могут способствовать возникновению ВЗК. Это указывает на возможную связь между состоянием вирома кишечника, генетическими факторами и риском развития воспалительных заболеваний кишечника [36].

SARS-CoV-2. Вирус SARS-CoV-2 может играть роль триггера в развитии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Эта гипотеза основана на данных исследований, которые показывают способность вируса проникать в желудочно-кишечный тракт, связываясь с ферментом ACE2 на поверхности энтероцитов. Такое взаимодействие запускает активацию иммунной системы и увеличивает уровень воспалительных цитокинов, что может привести к избыточной воспалительной реакции и повреждению тканей кишечника. Любой вирус, способный инфицировать ткани кишечника или входить в организм через рецепторы на энтероцитах, может спровоцировать ВЗК у людей с определенной генетической предрасположенностью. В период пандемии COVID-19 были зафиксированы случаи возникновения ВЗК de novo после инфекции COVID-19, причем большинство случаев ВЗК развивались через несколько недель после заражения [37–42]. Также были описаны случаи ВЗК, возникшие после мультисистемного воспалительного синдрома у детей, который проявляется

через 2–6 недель после инфекции [43, 44]. После инфицирования SARS-CoV-2 может происходить нарушение барьерной функции кишечника, что подтверждается активацией Т-клеток и повышением уровня определенных белков в крови (сывороточный липополисахарид-связывающий протеин), являющихся маркерами микробной транслокации. Эти изменения коррелируют с динамикой активированных CD8+ Т-клеток и уровнем антител против SARS-CoV-2 [42]. Другие исследования показали, что инфекция SARS-CoV-2 связана с усиленным ответом Th-17-лимфоцитов, что напоминает признаки иммунной дисрегуляции у пациентов с ВЗК [26]. SARS-CoV-2 за счет своего белка – виропорин 3а, может стимулировать сборку и активацию NLRP3-инфламмосомы [45], ключевого компонента воспалительного ответа, который контролирует секрецию важных воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-18) в результате чего повышается секреция последних [46]. У 3–11% пациентов с SARS-CoV-2 наблюдаются абдоминальные симптомы, такие как диарея и редко гематохезия, даже без респираторных проявлений [47, 48], что

актуализирует вопросы дифференциальной диагностики между абдоминальной формой COVID-19 и ВЗК.

Orthohepadnavirus. HBx (белок Х), принадлежащий к вирусам семейства *Hepadnaviridae*, рода *Orthohepadnavirus*, может играть ключевую роль в нарушении функций кишечного барьера и изменении активности транскрипции иммунных клеток. Исследователи выдвигают предположение, что влияние HBx на кишечник может привести к дестабилизации гомеостаза слизистой оболочки, что, в свою очередь, может вызвать воспаление и способствовать развитию ЯК [49].

Применение данных как о бактериальной, так и о вирусной компонентах может способствовать более точной дифференцировке между здоровым и патологическим состояниями. Согласно полученным данным, нарушение взаимодействия между вирусами и бактериями может спровоцировать дисбаланс микрофлоры и воспаление в кишечнике. Тем не менее, вопрос о том, играют ли вирусы прямую роль в развитии ВЗК или просто отражают наличие дисбаланса, остается открытым.

Роль прокариот в патогенезе ВЗК

Микробиота человеческого кишечника помимо всего выше указанного включает прокариот, представителями которых являются Archaea. Метанопродуцирующие археи, известные как метаногены, ассоциированы с нарушением функционирования желудочно-кишечного тракта и дисбалансом микрофлоры. Метаногены выполняют важную функцию в процессе пищеварения, активно участвуя в ферментации полисахаридов. Последнее является основой для недопущения накопления кислот, конечных продуктов реакций и водорода [8].

Согласно двум исследованиям, посвящённым роли прокариот, разнообразие метаногенов у разных людей может играть ключевую роль

в патогенезе ВЗК [50, 51]. Одно из исследований демонстрирует, что концентрация *Methanosphaera stadtmanae* в фекальных образцах у пациентов с ВЗК значительно превышает таковую у здоровых людей. Интересно отметить, что только у пациентов с ВЗК обнаружена выраженная реакция IgG на *Msp. stadtmanae*, что подчеркивает важность прокариот как компонента микробиоты в контексте аутоиммунных реакций [50]. Другое исследование выявило обратную зависимость между уровнем *Methanobrevibacter smithii* и предрасположенностью к ВЗК. Этот вывод подтверждается и тем, что уровень *Mbb. smithii* у здоровых людей оказался значительно выше, чем у пациентов с ВЗК [51].

Взаимосвязь между профилем микробиоты и активностью патологического процесса при ВЗК

Среди пациентов с ВЗК наблюдается различная динамика и интенсивность заболевания, даже в рамках одной поставленной нозологии. Это может указывать на наличие разных профилей микробиоты кишечника у данных пациентов. Проанализированные исследования подтверждают различия в составе микробиоты кишечника, соответствующие разной динамике и интенсивности ВЗК.

В одном из исследований было доказано наличие дисбиоза даже в стадию ремиссии ВЗК, подобный факт может указывать на ведущую роль микробиоты в патогенезе ВЗК [52]. В целом, бактериальное разнообразие снижается в активные периоды ВЗК по сравнению с периодом ремиссии. Исследования микробиоты кишечника пациентов с ВЗК в различных состояниях заболевания последовательно показали увеличение уровней *F. prausnitzii* и *Clostridiales* в ремиссию ВЗК и рост

уровней *Proteobacteria* в активную фазу заболевания [4, 53–56].

В другом исследовании указывалось на снижение уровня рода *Bifidobacterium* в фекальных образцах во время активной фазы БК и ЯК [4, 57]. Однако результаты биопсии показали увеличенное присутствие *Bifidobacterium* во время активного ЯК. В то же время доля *Bifidobacterium* была значительно выше в биоптатах, чем в фекальных образцах у пациентов с активной фазой БК [58]. Некоторые результаты были противоречивыми, так как в других исследованиях не было установлено связи между микробиотой и динамикой заболевания [4, 20, 59].

Что касается тяжести ВЗК, было обнаружено, что качественный состав микробиоты в биоптатах и фекальных образцах у пациентов с более тяжелой формой заболевания отличался от таковых для менее тяжелых форм. В образцах, взятых на биопсию было

показано снижение уровня *Firmicutes* и увеличение уровня *Proteobacteria* у пациентов с более агрессивной формой БК [54], а также обратная корреляция между *Bifidobacterium* и интенсивностью ВЗК [4, 54, 57]. Риск обострения ассоциировался с снижением видового разнообразия микробиоты, увеличенным индексом дисбиоза и высокой индивидуальной микробной нестабильностью [4, 55, 60, 61].

Эта область исследований все еще находится на начальном этапе, и некоторые результаты различаются между исследованиями. Несмотря на это, многие исследования подтверждают возможность использовать оценку качественного состава микробиоты с целью определения тяжести заболевания и прогнозирования перерода обострения нозологии.

Микробиота кишечника как маркер диагностики и течения ВЗК

Как известно биомаркеры эффективные в клинической практике должны обладать рядом качеств: проста и дешева в производстве, высокая специфичность, неинвазивность, высокая скорость получения результата, понятная модель интерпретации полученных данных. Микробиота обладает такими качествами как неинвазивность и высокая экономическая выгода, однако не может похвастаться специфичностью и точностью в диагностике ВЗК. Данные недостатки обуславливаются большой видовой разнообразностью микробиоты у каждого человека [4]. Более того в процессе жизни качественный и количественный состав микробиоты может изменяться, что еще сильнее затрудняет использование микробиоты в диагностике ВЗК. Поэтому на сегодняшний день микробиота обладает низкой диагностической и практической значимостью. Тем не менее, увеличение числа исследований микробиоты и использование новых подходов к ее анализу открывают путь к совершенствованию

биомаркеров на основе микробиоты как индикаторов диагностики и течения ВЗК [4].

Существует ряд исследований где доказывается эффективность микробиоты в диагностике ВЗК. Так в одном из исследований проводился машинный анализ образцов кала больных ВЗК, в котором с диагностической целью анализировали 50 таксономических единиц микробиоты. Данное исследование позволило отличить ремиссию болезни Крона от активной фазы [62]. Такие роды бактерий как *Collinsella* и *Methanobrevibacter* служили маркером для дифференциального диагноза между ЯК и БК [63]. *Faecalibacteria* and *Papillibacter* анализируемые в биоптатах служили маркером тяжести течения ВЗК [64], *F. prausnitzii* и *E. coli* использовались для дифференциальной диагностики БК [65]. Машинный анализ с контролируемым обучением позволил определить локализацию ВЗК в кишечнике [65], предсказать исход заболевания [4, 55, 66, 67, 68] и оценить дисбиоз с целью стратификации пациентов с ВЗК [66].

Таблица 1.
Изменение кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК

Легенда:

БК – Болезнь Крона, ЯК – Язвенный колит; Р – стадия ремиссии ВЗК; А – активная стадия ВЗК; ЕПВ – есть признаки воспаления; НПВ – нет признаков воспаления; РГ – результаты гистологического исследования; МИМ – методика исследования микробиоты; ЧИ – число испытуемых;

Table 1:
Changes in intestinal microbiota in patients with IBS

Субстрат	Тип ВЗК	РГ	МИМ	ЧИ	Стадия ВЗК	Микробиота	Ист
Кал и биопсия	ЯК/БК	НПВ	Секвенирование 16S рДНК	80	А/Р	В подвздошной кишке отмечается ↑ численности: <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>Ruminococcus gnavus</i> и ↓ численности: <i>Faecalibacterium</i> и <i>Roseburia</i>	4
Биопсия	БК	НПВ	Секвенирование области V1-V2 16S рДНК	47	Р	↓ численности: <i>Prevotella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Coprobacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Stenotrophomonas</i>	4
Биопсия	ЯК/БК	ЕПВ	Секвенирование области V1-V8 16S рДНК	17	А	↑ численности <i>Bacteroidetes</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (данный вид только для БК) ↓ численности <i>Firmicutes</i>	4
Кал	БК	–	Область 16S рДНК V1-V2 и WGS	12	А/Р	↓ численности: <i>Firmicutes</i>	4
Кал и биопсия	ЯК/БК	–	Область 16S рДНК V3-V5 и WGS	231	А/Р	изменение численности <i>Firmicutes</i> и <i>Enterobacteriaceae</i>	4
Биопсия	БК	ЕПВ	Секвенирование 16S рДНК	5	А	Установлено, что микробиота норвежских больных СД сходна с таковой у больных СД в других странах.	4
Биопсия	БК/ЯК	НПВ	Секвенирование и qPCR регионов 16S рДНК V1-V3 и V3-V5	170	–	↓ численности <i>C. coccoides-E. Rectales</i> (в подвздошной кишке), <i>F. prausnitzii</i>	4
Биопсия	БК/ЯК	ЕПВ	Секвенирование области V4 16S рДНК	54	–	Выявлено снижение бактериального разнообразия, отсутствие значимых различий на уровне видов <i>Firmicutes</i> и <i>Proteobacteria</i> , при БК выявлено значимое ↑ численности <i>Bacteroidetes</i>	109
Кал и биопсия	БК/ЯК	ЕПВ	Секвенирование областей V1-V3 16S рДНК	88	А/Р	↓ численности <i>Roseburia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> , ↑ численности <i>Escherichia-Shigella</i> и <i>Enterococcus</i> . В данном исследовании фекальная и мукозаассоциированная микробиоты имели сходный состав у пациентов с БК и ЯК.	110

Таблица 1.
продолжение
Table 1:
continuation

Субстрат	Тип ВЗК	РГ	МИМ	ЧИ	Стадия ВЗК	Микробиота	Ист
Кал	БК/ЯК	–	Секвенирование ДНК VLP	72	А/Р	↓ численности бактериофагов <i>Caudovirales</i> . Было выявлено что расширение вирусного разнообразия не является вторичным по отношению к изменению видового состава микробиоты.	23
Кал	БК/ЯК	–	Секвенирование областей V3-V5 16S рДНК и ITS2	273	А/Р	Исследование показало увеличение соотношения <i>Basidiomycota/Ascomycota</i> , ↑ численности <i>C. Albicans</i> , ↓ численности <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Выявлена взаимосвязь между микобиотой и микробным компонентом микробиоты.	15
Кал	БК/ЯК	–	Секвенирование области 16S рДНК V3-V4, qPCR	183	А/Р	↑ численности <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Verrucomicrobia</i> и <i>Fusobacteria</i> , ↓ численности бактериоидов и цианобактерий	111
Кал	БК/ЯК	–	Секвенирование области V4 16S рДНК	895	А/Р	Видовое разнообразие в толстой и подвздошной кишке значительно отличается у пациентов с БК. Было выявлено, что ↓ численности рода <i>Roseburia</i> ассоциируется с более тяжелым течением ВЗК.	112
Биопсия	БК	ЕПВ	Секвенирование области V3-V4 16S рДНК	73	А	Выявлено снижение видового состава у пациентов с БК, выраженное ↓ численности <i>F. prausnitzii</i> .	123
Биопсия	ЯК	ЕПВ	Секвенирование VLP и 16S рДНК	167	А/Р	Выявлено ↑ численности бактериофагов <i>Caudovirales</i> , при этом равномерность их распределения в слизистой оболочке кишечника нарушено. Также зарегистрировано ↑ численности количества фагов <i>Escherichia</i> и фагов <i>Enterobacteria</i> .	24
Кал и биопсия	БК/ЯК	ЕПВ	Секвенирование областей V1-V3 16S рДНК	25	А/Р	Состав микробиоты полученный при исследовании фекальных образцов имеет схожий состав с аналогичным в контрольной группе, однако в случае образцов полученных из кишечника картина видового состава значительно отличается от контроля. В толстой кишке выявлены специфические биомаркеры ВЗК: в образцах кала – <i>Enterobacteriaceae</i> , для биоптатов – <i>Bacteroides</i> .	114
Кал	БК/ЯК	–	WGS	155	А/Р	Выявлено снижение видового разнообразия, обнаружено ↓ численности <i>Firmicutes</i> и ↑ численности <i>Proteobacteria</i> .	115
Кал и биопсия	БК/ЯК	–	Секвенирование 16S рДНК и WGS	132	А/Р	Увеличение количества факультативных анаэробов за счет облигатных анаэробов. Периоды активности заболевания характеризовались увеличением временной таксономической изменчивости.	66
Кал	БК/ЯК	–	Секвенирование области 16S рДНК V3-V4 и ITS	58	Р	Видовое разнообразие у пациентов с БК более выражено снижено чем у пациентов с ЯК и в контроле. Выявлено ↑ численности <i>Candida</i> у пациентов с БК.	19
Резецированная ткань	БК	ЕПВ	Секвенирование области 16S рДНК V3-V5, qPCR	283	–	Протеобактерии положительно ассоциировались с БК подвздошной кишки и были более выражены в невоспаленной ткани.	116
Кал	БК/ЯК	–	Секвенирование области V3-V4 16S рДНК	170	А/Р	Выявлено ↓ численности <i>Firmicutes</i> в активную стадию и ремиссию у пациентов с БК, при этом фиксируется ↑ численности <i>Proteobacteria</i> .	53
Кал	БК/ЯК	–	Анализ целого виroma и секвенирование V3-V4 областей 16S рДНК	170	А/Р	Изменений в вирусном составе не было обнаружено, было выявлено ↑ численности <i>Caudovirales</i> . Изменения в вирусном составе коррелируют с изменениями в бактериальной компоненте микробиоты.	25
Кал	БК	–	Секвенирование области V4 16S рДНК	67	Р	Выявлено снижение видового разнообразия. У пациентов, находящихся в преактивной фазе в сравнении с пациентами в стадии ремиссии выявлено ↓ численности <i>Christensenellaceae</i> и S24.7 и ↑ численности <i>Gemellaceae</i> .	54
Кал	БК	–	Секвенирование области V4 16S рДНК	72	А/Р	Выявлено снижение видового разнообразия, структура микробного сообщества была менее стабильна в зависимости от фазы заболевания.	59
Кал	ЯК	–	Секвенирование области V3-V4 16S рДНК	88	А/Р	Выявлено снижение видового разнообразия. Фиксируется повышение активности и численности <i>Firmicutes</i> и <i>Bacteroidetes</i> .	55

Субстрат	Тип ВЗК	РГ	МИМ	ЧИ	Стадия ВЗК	Микробиота	Ист
Биопсия	БК/ЯК	ЕПВ	Секвенирование области V5-V6 16S рДНК	1075	А/Р	Более выраженное снижение видового разнообразия у пациентов с БК, чем у пациентов с ЯК. Численность <i>Firmicutes</i> значительно превышало таковое для <i>Bacteroidetes</i> у пациентов с ЯК в сравнении с пациентами с БК.	117
Кал	БК	-	Секвенирование области V3-V4 16S рДНК	36	Р	Выявлено снижение видового разнообразия, ↑ численности <i>Proteobacteria</i> и ↓ <i>Deltaproteobacteria</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Oscillospira</i> и <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	118
Кал	ЯК	-	Секвенирование области V4 16S рДНК	93	А/Р	↓ численности <i>Porphyromonadaceae</i> , <i>Rikenellaceae</i> и <i>Lachnospiraceae</i> и увеличение ↑ <i>Enterococcus</i> и <i>Streptococcus</i> .	119
Кал	БК/ЯК	-	Секвенирование областей V1-V3 16S рДНК	30	-	У пациентов с ЯК фиксируется ↑ численности <i>Firmicutes Prevotellaceae</i> и ↓ численности <i>Bacteroidetes</i> ; у пациентов с БК фиксируется ↑ численности <i>Prevotellaceae</i> ↓ численности <i>Bacteroidetes</i>	120
Биопсия	БК/ЯК	ЕПВ	Секвенирование области V3-V4 16S рДНК	161	А/Р	Разное число вовлеченных в воспалительный процесс сегментов толстой кишки при БК и ЯК. Воспалительный процесс не оказал влияние на видовое разнообразие микробиоты.	121
Биопсия	ЯК	ЕПВ	Секвенирование области V3-V4 16S рДНК	112	А	Высокий уровень мРНК ИЛ-13 коррелировал с большой распространённостью воспаления при язвенном колите. На фоне высокого уровня мРНК ИЛ-13 выявлено ↑ численности <i>Prevotella</i> , а на фоне низкого уровня мРНК ИЛ-13 выявлено ↑ численности <i>Acidaminococcus</i> .	67
Биопсия	БК/ЯК	-	Секвенирование области V4 16S рДНК	263	А/Р	Анализ биоптатов взяты у пациентов с БК, выявил меньшее видовое разнообразие в зашивающей слизистой оболочке в сравнении с биоптатами пациентов с ЯК и контролем. Видовое разнообразие микробиоты отличается в пациентов с БК и ЯК в период восстановления слизистой оболочки	60
Биопсия	БК	ЕПВ	Секвенирование области V3-V4 16S рДНК	91	А/Р	Зафиксировано снижение видового разнообразия в микробиоте у пациентов с БК, выявлен избыток <i>Tyzzzeria 4</i> . В ходе исследований различия в видовом разнообразии в воспаленной и невоспаленной слизистой оболочки выявлено не было.	122
Биопсия	БК	ЕПВ	Секвенирование области V1-V2 16S рДНК	148	-	Выявлено снижение видового разнообразия и отличия видового состава в толстой и подвздошной кишке. В подвздошной кишке крайне выраженное ↑ облигатных анаэробов, <i>B. fragilis</i>	123
Кал	БК	-	Секвенирование области V3-V4 16S рДНК	1110	А/Р	Выявлена прямопропорциональная зависимость между более тяжелым прогнозом и более выраженным снижением видового разнообразия кишечной микробиоты. Установлено то, что <i>E. Coli</i> может являться причинной БК.	56
Кал	БК/ЯК	-	Секвенирование области V3-V4 16S рДНК	492	А/Р	Выявлено уменьшение видового разнообразия на фоне повышения вариабельности в зависимости от числа исследуемых. Обнаружена связь между видовым составом микробиоты и фазой заболевания.	124
Кал	БК/ЯК	-	Секвенирование области V3-V4 16S рДНК	25	Р	Выявлено уменьшение бактериального разнообразия, выявлены дифференциально значимые виды у родственников больных ВЗК	125
Кал	БК/ЯК	-	Область V4 16S рДНК и WGS	126	А	Выявлено ↑ численности <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> и ↓ численности <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Verrucomicrobia</i>	126
Кал	БК/ЯК	-	WGS	164	Р	Выявлено ↑ численности <i>Proteobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> , в случае рецидива выявляется ↑ численности <i>Lachnospiraceae bacterium_2_1_58FAA</i> . Последняя таксономическая единица может являться потенциальным биомаркером воспалительного процесса в стадию ремиссии ВЗК.	61
Кал	БУ	-	Проточная цитометрия и секвенирование 16S рДНК	85	Р	Выявлено снижение видового разнообразия у пациентов с БК. Проточная цитометрия показала эффективность в качестве экспресс диагностики видового состава кишечной микробиоты.	68

Роль микробиоты полости рта в патогенезе ВЗК

Роль микробиоты в патогенезе БК малоизучена, однако существуют данные о том, что перенос компонентов оральной микробиоты в кишечник может служить причинной бактериального дисбаланса [69]. Помимо этого, существуют и другие косвенные доказательства того, что оральная микробиота принимает участия в патогенезе БК, так у пациентов с болезнью Крона часто в клинике проявляются оральные симптомы (угловой хейлит, линейные язвы, мукогингивит и др.), что указывает на вовлечение оральной микробиоты в патогенез данного ВЗК [5, 70]. Несмотря на это четкого понимания о роли оральной микробиоты в патогенезе нет, так даже при отсутствии явных симптомов слизистая оболочка ротовой полости является активной с иммунной точки зрения, производя большое количество цитокинов. Было установлено, что определенные оральные бактерии, такие как некоторые штаммы *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter concisus* и *Klebsiella pneumoniae*, могут усиливать воспаление при БК [71]. В связи с этим потенциальное проникновение данных бактерий в кишечник может вызвать нарушение целостности кишечного барьера, гиперактивировать иммунную систему и сформировать дисбиоз, что в конечном счете ляжет в основу хронического воспаления [5]. В ряде других исследований было выявлено снижение качественного разнообразия оральной микробиоты, так у пациентов с БК и наличием оральных симптомов характеризовались значительным повышением уровня антител против *Saccharomyces cerevisiae* [5]. Важным компонентом полости рта является слюна, исследования ее микробиотического видового разнообразия показали наличие дисбиоза ассоциированного с воспалительными процессами, что дополнительно указывает на вероятное вовлечение микробиоты полости рта в патогенез БК [71]. Помимо этого, было установлено,

что микробиологический состав слюны здорового человека и пациента с БК значительно отличаются друг от друга, так у пациентов с ВЗК были выше концентрации *Bacteroidetes* и ниже концентрации *Proteobacteria* [5, 70]. В одном из недавних исследований были выявлены различия в таксономических и функциональных характеристиках микробиоты в образцах слюны, взятых у пациентов с БК во время активной и ремиссионной фазы заболевания [72]. Стало очевидно, что численность типичных обитателей ротовой полости, таких как *Fusobacteriaceae*, *Pasteurellaceae* и *Veillonellaceae*, избыточна в слизистой оболочке пациентов с БК [73]. Согласно педиатрическому исследованию, в котором участвовали 40 детей с БК и 43 контрольных пациента без ВЗК, было замечено значительное уменьшение общего разнообразия микробиоты языка при БК [5].

Ряд исследований посвящен изучению оральной микробиоты у пациентов с ЯК, однако объем полученных данных остается неполным. Так в исследованиях при помощи секвенирования 16S мРНК проводили анализ образцов слюны между пациентами с ВЗК и здоровыми людьми [5, 74]. Данные исследования показали изменение качественного состава микробиоты ротовой полости у пациентов с ВЗК, так некоторые виды *Staphylococcus* фиксировались только у пациентов в ЯК [74]. В другом исследовании образцов слюны взятых у пациентов с ЯК и здоровых людей анализировали при помощи секвенирования *Illumina* [69]. Данное исследование показало, что у пациентов с ЯК было выявлено увеличение численности таких видов как *Streptococcus* и *Enterobacteriaceae*. Исследование областей ротовой полости у пациентов с ЯК, где был обнаружен гингивит показало повышенное содержание *S. aureus* и *P. Anaerobius*.

Таким образом данные исследования подтверждают наличие дисбаланса оральной микрофлоры у пациентов с ВЗК.

Таблица 2.
Изменение оральной микробиоты у пациентов с ВЗК

Легенда:

Аз – Азия; Ев – Европа; СА – Северная Америка; ЮА – Южная Америка; БК – Болезнь Крона, ЯК – Язвенный колит; * соотношение мужчины к женщинам в группе пациентов с ВЗК; ** соотношение в контрольной группе здоровых людей в соотношении мужчины к женщинам; М – мужчины/мальчики; Ж – женщины/девочки; ЧИ – число испытуемых; Р – регион;

Table 2:
Changes in oral microbiota in patients with IBD

Субстрат	Тип ВЗК	Возраст	Пол	ЧИ	Р	Микробиота	Ист
Слюна	БК	Взрослые	-	2	Аз	↑ численности: <i>Klebsiella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Veillonella</i>	80
Слюна	БК	Взрослые	34М 31Ж	65	Аз	↑ численности: <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> ↓ численности: <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i>	104
Слюна	БК	Взрослые	392М 276Ж	668	СА	↑ численности: <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Veillonella parvula</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Gemella moribillum</i> ↓ численности: <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Bacteroides caccae</i>	73
Слюна	БК/ЯК	Взрослые	38М 21Ж	59	Аз	↑ численности: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Prevotella</i> ↓ численности: <i>Neisseria</i> (phy. <i>Proteobacteria</i> .), <i>Gemella</i> (phy. <i>Firmicutes</i>), <i>Proteobacteria</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i>	70
Слюна	БК	Взрослые	57М 34Ж	91	Аз	↑ численности: <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Veillonella</i>	72
Слюна	БК/ЯК	Взрослые	14М 12Ж	26	Ев	↑ численности: <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Prevotella</i> ↓ численности: <i>Fusobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Patescibacteria</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Fusobacterium</i>	105

Субстрат	Тип ВЗК	Возраст	Пол	ЧИ	Р	Микробиота	Ист
Слюна	ЯК	Взрослые	-	21	Ев	↑ численности: <i>Staphylococcus</i> , <i>Neisseria</i> ↓ численности: <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Atopobiaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i>	74
Слюна	ЯК	Взрослые	-	92	Аз	↑ численности: <i>Streptococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> ↓ численности: <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Prevotella</i>	69
Слюна	БК	Взрослые	-	92	Аз	↑ численности: <i>Villanella</i> ↓ численности: <i>Neisseriaceae</i> , <i>Haemophilus</i>	69
Слюна	БК	Взрослые	18М 13Ж	30	Аз	↑ численности: <i>Saccharibacteria (TM7)</i> , <i>Abundantibacteria (SR1)</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Bulleidia</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Prevotella</i> ↓ численности: <i>Rothia</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Mycoplasma</i>	71
Слюна	ЯК	Взрослые	18М 13Ж	30	Аз	↑ численности: <i>Saccharibacteria (TM7)</i> , <i>Abundantibacteria (SR1)</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Leptotrichia</i> , and <i>Atopobium</i> ↓ численности: <i>Rothia</i> , <i>Corynebacterium</i> , and <i>Mycoplasma</i>	71
Сублинг- вальные образцы	БК	Взрослые	22М 23Ж	45	ЮА	↑ численности бактерий, ассоциированных с пе- риодонтитом: <i>Bacteroides ureolyticus</i> , <i>Campylobacter</i> <i>gracilis</i> , <i>P. melaninogenica</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>S. mitis</i> , and <i>S. mutans</i> ↑ численности бактерий, ассоциированных с гинг- витом: <i>Parvimonas micra</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus anginosus</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>S. mutans</i> , and <i>Treponema denticola</i>	106
Сублинг- вальные образцы	ЯК	Взрослые	22М 23Ж	45	ЮА	↑ численности бактерий, ассоциированных с пе- риодонтитом: <i>Bacteroides ureolyticus</i> , <i>Campylobacter</i> <i>gracilis</i> , <i>P. melaninogenica</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>S. Mutans</i> ↑ численности бактерий, ассоциированных с гингвитом: <i>P. anaerobius</i> and <i>S. Aureus</i> ↓ численности бактерий, ассоциированных с гингвитом: <i>P. micra</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. mitis</i>	106
Образцы, взятые с языка и слизи- стой шек	БК	Дети	62М 52Ж	114	СА	↓ численности: <i>Fusobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> ;	10
Образцы, взятые с языка и слизи- стой шек	ЯК	Дети	62М 52Ж	114	СА	↑ численности: <i>Spirochaetes</i> , <i>Synergistetes</i> , <i>Bacteroidetes</i> ↓ численности: <i>Fusobacteria</i>	10
Образцы поддесе- ного зубно- го налета	БК	Дети	-	156	СА	↑ численности: <i>Capnocytophaga</i> , <i>Rothia</i> , <i>TM7</i> ↓ численности: <i>Alloprevotella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Catonella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Veillonella</i>	107
Образцы, взятые с языка и слизи- стой шек	БК	Дети	2,6М:1Ж* 2М:1Ж**	248	Ев	↑ численности: <i>Ottowia</i> , <i>Pseudopropionibacterium</i> , <i>Lautropia</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> and <i>Corynebacterium species</i> , <i>Eikenella</i> , and <i>Streptococcus species</i> ↑ численности при тяжелой форме ВЗК: <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , and <i>Klebsiella</i> spp. ↑ численности после терапии: ассоциированные со здоровой микробиотой виды – <i>Veillonella</i> spp., <i>Oribacterium</i> spp. ↓ численности: <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Leptotrichia</i> , <i>Rothia</i> , <i>Porphyromonas Veillonella</i> , <i>Oribacterium</i> , <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Lachnoanaerobaculum</i> ↓ численности при тяжелой форме ВЗК: <i>achnospiraceae</i> , <i>Oribacterium</i> , <i>Catonella</i> , <i>Stomatobaculum</i> , and <i>Ruminococcaceae</i> ↓ численности после терапии: ВЗК-ассоциирован- ные виды <i>Eikenella</i> , <i>Pseudopropionibacterium</i> spp.	108

Взаимосвязь между микробиотой кишечника и ротовой полости в патогенезе ВЗК

Оральная микробиота вторая по численности и разнообразию микробиота в организме человека, данными характеристиками она уступает лишь кишечной микробиоте [5]. В связи с этим здоровый баланс в оральной микробиоте имеет большое значения для поддержания здоровья человека [75]. В норме в оральной микробиоте преобладают такие факультативные виды как *Streptococcus* и *Actinomyces* [5], помимо них ротовая полость широко заселена такими видами как *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Synergistetes*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes*, *Actinobacteria*, SR-1 и TM-7 [71]. Важной особенностью оральной микробиоты является более низкая вариативность в сравнении с кишечной микробиотой, что предположительно связано с высокой устойчивостью данного микробиома к внешним воздействиям (питание, прием антибактериальных лекарственных средств и др.) [71]. В кишечной же микробиоте преобладают метаболически пластичные виды, такие как *Clostridium* и *Bacteroides*, при этом она крайне подвержена воздействию внешних факторов [5].

С учетом того, что оральная и кишечная микробиота связаны между собой желудочно-кишечным трактом, имеет смысл предположить о их тесной взаимосвязи. Более того существуют исследования показывающие видовую общность между этими двумя микробиотами [5]. В связи с этим становится актуальным вопрос о роли взаимодействия оральной и кишечной микробиот в патогенезе ВЗК. Так некоторые исследования указывают на то, что проникновение оральной микробиоты в кишечник может являться причиной дисбактериоза и воспаления, а в свою очередь воспалительный процесс в кишечнике приводит к нарушению баланса в микробиоте ротовой полости [76]. Важно отметить, что такое взаимодействие было бы не возможным, если бы оральная микробиота не умела обходить защитные барьеры ЖКТ, по-видимому она способна обойти кислотный барьер желудка [76]. Такое взаимодействие указывает на то, что заболевания ротовой полости такие как парадантит, кариес и другие воспалительные процессы могут вносить свой вклад в развитие ВЗК [77]. Последнее связано с тем, что воспалительные процессы в ротовой полости запускают иммунную систему, происходит

как системная, так и местная продукция медиаторов воспаления, помимо этого язвенные процессы в ротовой полости могут являться воротами в системный кровоток для оральной микробиоты и инфекция, что дополнительно стимулирует системный иммунный ответ [5]. Все это способствует изменению иммунного баланса в кишечнике и обуславливает развитие в нем воспалительной реакции с последующей хронизацией процесса, что является патогенетическим звеном ВЗК [5, 77, 78].

Описанные выше заключения подтверждает ряд метагеномных исследований, так было установлено, что у пациентов с ВЗК в кишечном микробиоме повышено численное содержание ряда таксономических единиц присущих для микробиоты ротовой полости – *Veillonella*, *Haemophilus* на фоне сниженного числа видов, производящих короткоцепочечные жирные кислоты [5]. Помимо этого, в биопсии образцов кишечника у пациентов с ВЗК обнаруживаются патогенные бактерии из полости рта – *Fusobacterium nucleatum* и *Porphyromonas gingivalis* [5]. Таким образом перемещение оральной флоры в кишечную может являться причиной дисбактериоза, воспаления и ВЗК [76].

Описанное выше подтверждается и в исследованиях на животных моделях. Так исследование на мышах показало, что воспаление слизистой оболочки ротовой полости приводит к заселению кишечника иммунореактивной флорой, которая повышает активность Th17-хелперов в кишечнике, что в свою очередь может стать причиной кишечного воспаления [79]. Другое исследование показало, что перенос слюны от детей с установленным диагнозом болезнь Крона здоровым мышам, приводит у последних к гиперпродукции интерферона- γ , активации Th1-хелперов и повышению численности таких видов как *Fusobacterium*, *Veillonella* и *Klebsiella spp.* в фекальных образцах этих мышей [80].

Таким образом, данные исследования предоставляют убедительные доказательства, подтверждающие связи между орально-кишечной осью, оральным микробиомом и иммунными механизмами в патогенезе ВЗК. Помимо этого, данные исследования указывают на актуальность слюны как потенциального биомаркера в диагностике и контроле течения ВЗК [81, 82].

Роль *Mycobacterium avium paratuberculosis* в патогенезе болезни Крона

Существуют данные о роли *Mycobacterium avium paratuberculosis* в патогенезе БК [10]. В пользу этой теории говорят результаты исследований биоптатов взятых у пациентов с БК в которых обнаруживалась ДНК данных бактерий [10]. Еще одним аргументом в пользу данной теории служит тот факт, что анти-TNF антитела оказались высокоэффективными при лечении БК, но при этом способствовали активации латентного туберкулеза [10]. Третьим доказательством может служить исследование, в котором было показано, что уровни антител IgA

и IgM, направленных против антигенов MAP, связаны с использованием биологической терапии при ВЗК, в том числе при БК [83]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что иммунный ответ на MAP играет определенную роль в развитии заболевания. Тем не менее, в рамках данного исследования не было обнаружено генетических факторов, которые могли бы объяснить этот гуморальный ответ [83]. Однако существуют данные противоречащие вовлеченности *Mycobacterium avium paratuberculosis* в патогенез БК, к таким относятся: присутствие

МАР не подтверждается гистохимическими методами исследования тканей пациентов с БК, выявляемая бактериальная нагрузка крайне мала, в некоторых биоптатах не обнаруживается ДНК *Mycobacterium avium paratuberculosis* [10].

Данные исследования все же указывают лишь на связь БК с *Mycobacterium avium paratuberculosis*, но не опровергают и не подтверждают ее прямое участие в патогенезе данного заболевания. В связи с этим вытекает две гипотезы: 1) *Mycobacterium*

avium paratuberculosis вызывают болезнь Крона у лиц, предрасположенных к заражению данными бактериями; 2) *Mycobacterium avium paratuberculosis* заселяют кишечник уже после того, как у человека развился дисбиоз и воспалительный процесс в кишечнике. Таким образом подтвержденных данных о прямом участии *Mycobacterium avium paratuberculosis* в патогенезе БК нет, но исключать полностью данное звено патогенеза еще рано.

2. Роль диеты и компонентов питания в патогенезе ВЗК

Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе ВЗК

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) играют важную роль в поддержании здоровья организма, показав их положительную роль при таких патологиях как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и ВЗ [10]. Структурно КЦЖК представляют собой небольшие жирные кислоты, у которых длина углеродного скелета составляет от двух до шести атомов углерода, так 9% всех КЦЖК приходится на ацетат (С2), пропионат (С3) и бутират (С4) в соотношении 3:1:1 соответственно [84, 85]. В организме человека основными поставщиками КЦЖК являются микроорганизмы, которые в качестве материалов для производства КЦЖК используют отруби, пектин, непереваженный крахмал, растительный инулин и целлюлозу, при этом основной производитель ацетатов и пропионатов является род бактерий – *Bacteroides*, бутиратов – *firmicutes* [10]. Помимо этого, бутираты производят такие бактерии кишечной микробиоты как *F. prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* и *Ruminococcus bromii* [10].

КЦЖК такие как пропионаты и бутираты обладают выраженными противовоспалительными, противотревожными и противоопухолевыми эффектами, что делает их крайне важными компонентами необходимыми для предотвращения развития ВЗК. Более того существуют доказательства связи между снижением концентрации КЦЖК и развитием ВЗК, так было показано, что уровень ацетатов, пропионатов и бутиратов снижен в образцах фекалий пациентов с ВЗК [10, 86, 87]. В другом исследовании была установлена связь между снижением концентрации бутиратов и степенью тяжести ВЗК [88]. Еще одно исследование указывает на то, что снижение численности таких производителей КЦЖК как *F. prausnitzii* и *Roseburia hominis* может являться биомаркером ЯК [10].

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) взаимодействуют с рецепторами, связанными

с G-белками, такими как GPR41, GPR43 и GPR24A, что позволяет им регулировать иммунную систему организма [10]. Существует ряд исследований посвященных изучению эффектов КЦЖК с указанных ранее рецепторов. Так активация GPR43 с помощью КЦЖК важна для быстрого формирования иммунных ответов [89, 90]. Например, пропионат и бутират увеличивают миграцию лейкоцитов у диких типов мышей, в отличие от мышей с нокаутом Gpr43 [91]. Это указывает на роль GPR43 в миграции иммунных клеток. Кроме того, мыши с нокаутом Gpr43 более подвержены развитию ВЗК и его тяжесть более выражена [10, 91]. Высокое потребление волокон или активация ацетат/GPR43 подавляет воспаление кишечника у мышей с DSS индуцированным ВЗК, однако подобного эффекта не наблюдается у мышей с нокаутом Gpr43 [91]. Помимо всего вышеперечисленного взаимодействие КЦЖК с Gpr43 способствует дифференцировке Т-клеток в T-reg [91]. Это указывает на то, что GPR43 опосредует противовоспалительные эффекты КЦЖК в слизистой оболочке кишечника. Взаимодействия бутирата с GPR24A способствует подавлению воспалительного процесса в колонocyтах, тормозит провоспалительную деятельность макрофагов и дендритных клеток [91]. В таких условиях наивные Т-клетки дифференцируются по направлению T-reg, что также способствует угнетению воспалительной реакции [91]. В дополнении ко всему вышеперечисленному КЦЖК ингибируют ферменты гистон-деацетилазы (HDAC), что приводит к подавлению генов, участвующих в противовоспалительных путях [93]. Эксперименты на мышах показали, что ингибирование HDAC может уменьшить тяжесть течения колита и снизить уровни противовоспалительных цитокинов [10].

Таким образом КЦЖК играют важную роль в терапии ВЗК, способствуя угнетению воспалительного процесса в кишечнике.

Роль диеты в патогенезе ВЗК

Во многом симптоматика ВЗК связана с питанием людей с ВЗК [10]. Так потребление ряда продуктов и напитков может приводить к усугублению клинической картины ВЗК. К таким продуктам относятся молочные производные и молоко, бобы, лук, капуста, яблоки и пшеница, жирные продукты, кофе, алкоголь, острое [10]. В связи с этим встает актуальный вопрос о подборе правильного питания для пациентов с ВЗК.

Одной из концепций, предложенных в 20-х годах прошлого столетия являлась диета в которой разрешалось потребление только моносахаридов (глюкоза, фруктоза, галактоза) [10]. Такие сахара содержатся в достаточном количестве в фруктах, орехах, меде и ферментированном йогурте [93]. В исследовании пациентов с ВЗК следовавших этой диете было показано, что 66% испытуемых достигли фазы ремиссии в процессе диеты, а некоторые смогли отказаться от

приема системных ГКС (глюкокортикостероиды) [94]. Такая диета способствовала стабилизации кишечной микрофлоры за счет чего достигалось снижение воспалительного процесса в кишечнике у таких пациентов [10]. Для достижения, описанного результата рекомендуется пациентам с ВЗК придерживаться данной диеты 1 год в острой фазе заболевания и еще 1 год после достижения фазы ремиссии [10].

Еще одной эффективной концепцией диеты при ВЗК является FODMAP, где F – ферментируемые, O – олигосахариды, D – дисахариды, M – моносахариды, A = и, P – полиолы [25, 96]. Таким образом FODMAP обозначает группу сложноусваиваемых моносахаридов и полиолов, которые могут вызывать раздражение кишечника у людей с чувствительным желудочно-кишечным трактом, способствовать развитию дисбиоза и воспаления в кишечнике. Данная диета основана на 3-х ключевых принципах: ограниченное всасывание в тонком кишечнике, быстрая ферментация и осмотическая активность [25, 96]. Такая диета способствует нормализации метаболизма и микрофлоры кишечника, способна снизить выраженность кишечных проявлений (вздутие, боли в животе, диарея). В рамках данной диеты рекомендуется исключить продукты, которые содержат лактозу, галактаны и потреблять минимальное количество фруктозы [97].

Существуют более радикальные терапевтические диеты, одна из таких диет предполагает питание исключительно пищей в жидкой форме на срок до 8 недель [98]. Данный метод позволил достичь стабильной ремиссии у детей, более того данный он обеспечивает все диетические потребности, что делает его особенно эффективным [5].

Еще одна диета заслуживает внимания, она основана на принципе исключения и применяется

Заключение

Микробиота кишечника представляет собой сложное и динамичное сообщество микроорганизмов, которое играет фундаментальную роль в поддержании здоровья человека. В последние годы стало очевидным, что микробиота оказывает значительное влияние на патогенез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Дисбиоз может способствовать хроническому воспалению в ЖКТ, активируя иммунные пути и стимулируя воспалительные реакции. Эти изменения могут воздействовать на целостность кишечного барьера, способствуя проникновению патогенных микроорганизмов и их метаболитов в подслизистый слой, что усугубляет воспалительный процесс. Учитывая ключевую роль микрофлоры в патогенезе ВЗК, стратегии, направленные на модуляцию состава и функций микрофлоры, могут представлять собой перспективное направление в лечении и профилактике данной патологии. Взаимодействие между микрофлорой и иммунной системой организма является сложным и многогранным, и дальнейшие исследования в этой области могут раскрыть новые возможности для терапевтического воздействия на ВЗК.

Диета и компоненты питания играют существенную роль в развитии и течении воспалительных

у пациентов с БК. Данная диета содержит низкое количество жиров и высокое содержание белка, она оказалась эффективной при терапии детей с БК в легкой и умеренной формах, а также у пациентов с плохим терапевтическим откликом на биологическую терапию [5]. Данная диета показала влияние на баланс микрофлоры кишечника, так было зарегистрировано снижение уровня *Proteobacteria* и повышение *Firmicutes*, в частности *Clostridiales* [99]. Кроме того, исследования на мышах показали, что кетогенная диета значительно увеличивала количество *Akkermansia* и *Roseburia*, что связано с улучшением иммунного ответа и защитных функций кишечного барьера. Более того, кетогенная диета способствовала снижению воспалительного процесса за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов.

Отдельно стоит остановиться на западном типе питания, богат жирами и трансжирами. Существуют исследования, подтверждающие связь ВЗК и западной диеты [5]. Такая диета смещает баланс микрофлоры, за счет чего преобладающими типами становятся *Bacteroides*, в таких условиях снижается выработка КЦЖК, что вносит дополнительный вклад в патогенез ВЗК [5, 76]. Кроме того, западная диета характеризуется высоким содержанием гемового мяса, что также повышает риск развития ВЗК [100, 101, 102]. Так исследования, выполненные на мышах, показали, что избыточное потребление мяса может привести к нарушению баланса в кишечном микробиоме в результате того, что доля патогенных бактерий возрастает (*Bacteroides*), доля полезных бактерий снижается (*Firmicutes*), уменьшается продукция КЦЖК. Подобные изменения в данном опыте привели к изменению кишечной стенки аналогичным таковым при DSS индуцированном колите [103].

заболеваний кишечника (ВЗК). Пищевые продукты и их составляющие могут воздействовать на микрофлору кишечника, целостность кишечного барьера и иммунные процессы, что, в свою очередь, может способствовать возникновению или усугублению воспалительных реакций в ЖКТ. Современные исследования показывают, что определенные компоненты диеты могут активировать или, наоборот, подавлять воспалительные процессы. Например, продукты, богатые сложными углеводами или жирами, могут способствовать воспалению, в то время как пищевые волокна и некоторые антиоксиданты могут обладать противовоспалительными свойствами. Осознание взаимосвязи между диетой и ВЗК может стать основой для разработки диетических рекомендаций и питательных стратегий, направленных на профилактику и лечение данной патологии. Персонализированный подход к питанию, учитывающий индивидуальные особенности пациента, может стать ключевым инструментом в комплексном лечении ВЗК. Таким образом, диета и компоненты питания являются важными факторами в патогенезе ВЗК, и их роль в развитии и течении заболевания требует дальнейшего изучения и применения в клинической практике.

Литература | References

- Selvamani S., Mehta V., Ali El Enshasy H., Thevarajoo S., El Adawi H., Zeini I., Pham K., Varzakas T., Abomoelak B. Efficacy of Probiotics-Based Interventions as Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Recent Update. *Saudi J Biol Sci.* 2022 May;29(5):3546–3567. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.02.044.
- Haneishi Y., Furuya Y., Hasegawa M., Picarelli A., Rossi M., Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 14;24(4):3817. doi: 10.3390/ijms24043817.
- Jie Wang, Puxuan Zhang, Shujie Chen, Huimin Duan, Liwei Xie. Microbiota and Gut Health: Promising Pro-spects for Clinical Trials from Bench to Bedside. *Advanced Gut & Microbiome Research.* 2022: Article ID 2290052. doi: 10.1155/2022/2290052.
- Aldars-García L., Chaparro M., Gisbert J. P. Systematic Review: The Gut Microbiome and Its Potential Clinical Application in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms.* 2021 Apr 30;9(5):977. doi: 10.3390/microorganisms9050977.
- Elzayat H., Mesto G., Al-Marzooq F. Unraveling the Impact of Gut and Oral Microbiome on Gut Health in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients.* 2023 Jul 29;15(15):3377. doi: 10.3390/nu15153377.
- Senapati T., Kothidar A., Banerjee S. K., DAS B. Insights into the gastrointestinal tract microbiomes of Indian population. *J Biosci.* 2019 Oct;44(5):113. PMID: 31719222.
- Pittayanon R., Lau J. T., Leontiadis G. I., Tse F., Yuan Y., Surette M., Moayyedi P. Differences in Gut Microbiota in Patients With vs Without Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2020 Mar;158(4):930–946.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.294.
- Quévrain E., Maubert M. A., Michon C. et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut.* 2016 Mar;65(3):415–425. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649.
- Parada Venegas D., De la Fuente M. K., Landskron G., González M. J., Quera R., Dijkstra G., Harmsen H. J. M., Faber K. N., Héros M. A. Corrigendum: Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019 Jun 28;10:1486. doi: 10.3389/fimmu.2019.01486.
- Lal S., Kandiyal B., Ahuja V., Takeda K., Das B. Gut microbiome dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2022;192(1):179–204. doi: 10.1016/bs.pmbts.2022.09.003.
- Pareek S., Kurakawa T., Das B. et al. Comparison of Japanese and Indian intestinal microbiota shows diet-dependent interaction between bacteria and fungi. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2019 Dec 20;5(1):37. doi: 10.1038/s41522-019-0110-9.
- Li X.V., Leonardi I., Iliev ID. Gut Mycobiota in Immunity and Inflammatory Disease. *Immunity.* 2019 Jun 18;50(6):1365–1379. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.023.
- Limon J.J., Tang J., Li D. et al. *Malassezia* Is Associated with Crohn's Disease and Exacerbates Colitis in Mouse Models. *Cell Host Microbe.* 2019 Mar 13;25(3):377–388.e6. doi: 10.1016/j.chom.2019.01.007.
- Naglik J.R., Gaffen S.L., Hube B. Candidalysin: discovery and function in *Candida albicans* infections. *Curr Opin Microbiol.* 2019 Dec;52:100–109. doi: 10.1016/j.mib.2019.06.002.
- Sokol H., Leducq V., Aschard H., Pham H. P. et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut.* 2017 Jun;66(6):1039–1048. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310746.
- Qiu X., Ma J., Jiao C., Mao X., Zhao X., Lu M., Wang K., Zhang H. Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Oncotarget.* 2017 Nov 20;8(64):107577–107588. doi: 10.18632/oncotarget.22534.
- 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 Jul;48(6):513–23. doi: 10.1097/MCG.0000000000000035.
- Hoarau G., Mukherjee P. K., Gower-Rousseau C. et al. Bacteriome and Mycobiome Interactions Underscore Microbial Dysbiosis in Familial Crohn's Disease. *mBio.* 2016 Sep 20;7(5):e01250–16. doi: 10.1128/mBio.01250–16.
- Imai T., Inoue R., Kawada Y., Morita Y., Inatomi O., Nishida A., Bamba S., Kawahara M., Andoh A. Characterization of fungal dysbiosis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2019 Feb;54(2):149–159. doi: 10.1007/s00535-018-1530-7.
- Liguori G., Lamas B., Richard M. L. et al. Fungal Dysbiosis in Mucosa-associated Microbiota of Crohn's Disease Patients. *J Crohns Colitis.* 2016 Mar;10(3):296–305. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv209.
- Shkoporov A.N., Clooney A. G., Sutton T. D. S. et al. The Human Gut Virome Is Highly Diverse, Stable, and Individual Specific. *Cell Host Microbe.* 2019 Oct 9;26(4):527–541.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.09.009.
- Wang W., Jovel J., Halloran B. et al. Metagenomic analysis of microbiome in colon tissue from subjects with inflammatory bowel diseases reveals interplay of viruses and bacteria. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Jun;21(6):1419–27. doi: 10.1097/MIB.0000000000000344.
- Norman J.M., Handley S. A., Baldridge M. T. et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015 Jan 29;160(3):447–60. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.002.
- Zuo T., Lu X. J., Zhang Y., Cheung C. P. et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut.* 2019 Jul;68(7):1169–1179. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318131.
- Clooney A.G., Sutton T. D.S., Shkoporov A. N., Holohan R. K. et al. Whole-Virome Analysis Sheds Light on Viral Dark Matter in Inflammatory Bowel Disease. *Cell Host Microbe.* 2019 Dec 11;26(6):764–778.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.10.009.
- Blais Lecours P., Marsolais D., Cormier Y., Berberri M., Haché C., Bourdages R., Duchaine C. Increased prevalence of *Methanospaera stadtmanae* in inflammatory bowel diseases. *PLoS One.* 2014 Feb 3;9(2): e87734. doi: 10.1371/journal.pone.0087734.
- Sitkin S.I., Avalueva E. B., Bakulin I. G., Skalinskaya M. I., Vorobyev S. L., Pavlova E. Yu., Khavkin A. I. The role of bacterial, fungal, and viral infections in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases).* 2023; 21(2): 64–81. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2023-2-64-81.

Ситкин С. И., Авалуева Е. Б., Бакулин И. Г., Скалинская М. И., Воробьев С. Л., Павлова Е. Ю., Хавкин А. И. Роль бактериальных, грибковых и вирусных инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. *Инфекционные болезни.* 2023; 21(2): 64–81. doi: 10.20953/1729-9225-2023-2-64-81.

28. Römkens T.E., Bulte G. J., Nissen L. H., Drenth J. P. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21;22(3):1321–30. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1321.
29. Mourad F.H., Hashash J. G., Kariyawasam V. C., Leong R. W. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohns Colitis.* 2020 Sep 7;14(8):1162–1171. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa036.
30. Axelrad J.E., Cadwell K. H., Colombel J. F., Shah S. C. The role of gastrointestinal pathogens in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021 Mar 31;14:17562848211004493. doi: 10.1177/17562848211004493.
31. Linton M.S., Kroeker K., Fedorak D., Dieleman L., Fedorak R.N. Prevalence of Epstein-Barr Virus in a population of patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Nov;38(10):1248–54. doi: 10.1111/apt.12503.
32. Dimitroulia E., Pitiriga V. C., Piperaki E. T., Spanakis N.E., Tsakris A. Inflammatory bowel disease exacerbation associated with Epstein-Barr virus infection. *Dis Colon Rectum.* 2013 Mar;56(3):322–7. doi: 10.1097/DCR.0b013e31827cd02c.
33. Nissen LH, Nagtegaal ID, de Jong DJ, Kievit W, Derikx LA, Groenen PJ, van Krieken JH, Hoentjen F. Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders. *J Crohns Colitis.* 2015 May;9(5):398–403. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv040.
34. Wei H.T., Xue X. W., Ling Q., Wang P. Y., Zhou W. X. Positive correlation between latent Epstein-Barr virus infection and severity of illness in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastrointest Surg.* 2023 Mar 27;15(3):420–429. doi: 10.4240/wjgs.v15.i3.420.
35. Axelrad J.E., Joelson A., Green P. H.R., Lawlor G., Lichtiger S., Cadwell K., Leibold B. Enteric Infections Are Common in Patients with Flares of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018 Oct;113(10):1530–1539. doi: 10.1038/s41395-018-0211-8.
36. Tarris G., de Rougemont A., Estienney M. et al. Specific Norovirus Interaction with Lewis x and Lewis a on Human Intestinal Inflammatory Mucosa during Refractory Inflammatory Bowel Disease. *mSphere.* 2021 Jan 13;6(1): e01185–20. doi: 10.1128/mSphere.01185–20.
37. Adiliaghdam F., Amatullah H., Digumarthi S. et al. Human enteric viruses autonomously shape inflammatory bowel disease phenotype through divergent innate immunomodulation. *Sci Immunol.* 2022 Apr 8;7(70): eabn6660. doi: 10.1126/sciimmunol.abn6660.
38. Calabrese E., Zorzi F., Monteleone G., Del Vecchio Blanco G. Onset of ulcerative colitis during SARS-CoV-2 infection. *Dig Liver Dis.* 2020 Nov;52(11):1228–1229. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.003.
39. Taxonera C., Fisac J., Alba C. Can COVID-19 Trigger De Novo Inflammatory Bowel Disease? *Gastroenterology.* 2021 Mar;160(4):1029–1030. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.026.
40. Imperatore N., Bennato R., D'Avino A., Lombardi G., Manguso F. SARS-CoV-2 as a Trigger for De Novo Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Jun 15;27(7): e87–e88. doi: 10.1093/ibd/izab040.
41. Tursi A., Nenna R. COVID-19 as a Trigger for De Novo Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2022 Jun 3;28(6): e76–e77. doi: 10.1093/ibd/izab298.
42. Preziosi N.A., Rizvi A. H., Feerick J.D., Mandelia C. De Novo Pediatric Ulcerative Colitis Triggered by SARS-CoV-2 Infection: a Tale of 2 Sisters. *Inflamm Bowel Dis.* 2022 Oct 3;28(10):1623–1625. doi: 10.1093/ibd/izac142.
43. Morita A., Imagawa K., Tagawa M., Sakamoto N., Takada H. Case report: Immunological characteristics of *de novo* ulcerative colitis in a child post COVID-19. *Front Immunol.* 2023 Feb 16;14:1107808. doi: 10.3389/fimmu.2023.1107808.
44. Sweeny K.F., Zhang Y.J., Crume B., Martz C. A., Blessing M.M., Kahn S. A. Inflammatory Bowel Disease Presenting With Concurrent COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatrics.* 2021 Apr;147(4): e2020027763. doi: 10.1542/peds.2020-027763.
45. Krawiec P., Opoka-Winiarska V., Pac-Kożuchowska E. Is It Inflammatory Bowel Disease Flare or Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with COVID-19? *J Clin Med.* 2022 May 13;11(10):2765. doi: 10.3390/jcm11102765.
46. Dvornikova K.A., Bystrova E. Y., Churilov L. P., Lerner A. Pathogenesis of the inflammatory bowel disease in context of SARS-COV-2 infection. *Mol Biol Rep.* 2021 Jul;48(7):5745–5758. doi: 10.1007/s11033-021-06565-w.
47. Zhao C., Zhao W. NLRP3 Inflammasome-A Key Player in Antiviral Responses. *Front Immunol.* 2020 Feb 18;11:211. doi: 10.3389/fimmu.2020.00211.
48. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020 Jun;69(6):997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
49. Buscarini E., Manfredi G., Brambilla G. et al. GI symptoms as early signs of COVID-19 in hospitalised Italian patients. *Gut.* 2020 Aug;69(8):1547–1548. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321434.
50. Massimino L., Palmieri O., Facchetti A. et al. Gut virome-colonising *Orthohepadnavirus* genus is associated with ulcerative colitis pathogenesis and induces intestinal inflammation *in vivo*. *Gut.* 2023 Oct;72(10):1838–1847. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328375.
51. Ghavami S.B., Rostami E., Sephay A. A., Shahrokh S., Balaii H., Aghdaei H. A., Zali M. R. Alterations of the human gut *Methanobrevibacter smithii* as a biomarker for inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog.* 2018 Apr;117:285–289. doi: 10.1016/j.micpath.2018.01.029.
52. Tong M., Li X., Wegener Parfrey L. et al. A modular organization of the human intestinal mucosal microbiota and its association with inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2013 Nov 19;8(11): e80702. doi: 10.1371/journal.pone.0080702.
53. Vester-Andersen M.K., Mirsepasi-Lauridsen H.C., Prosberg M. V. et al. Increased abundance of proteobacteria in aggressive Crohn's disease seven years after diagnosis. *Sci Rep.* 2019 Sep 17;9(1):13473. doi: 10.1038/s41598-019-49833-3.
54. Braun T., Di Segni A., BenShoshan M. et al. Individualized Dynamics in the Gut Microbiota Precede Crohn's Disease Flares. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jul;114(7):1142–1151. doi: 10.14309/ajg.000000000000136.
55. Sun M., Du B., Shi Y., Lu Y., Zhou Y., Liu B. Combined Signature of the Fecal Microbiome and Plasma Metabolome in Patients with Ulcerative Colitis. *Med Sci Monit.* 2019 May 5;25:3303–3315. doi: 10.12659/MSM.916009.
56. Park S.K., Kim H.N., Choi C.H., Im J.P. et al. Differentially Abundant Bacterial Taxa Associated with Prognostic Variables of Crohn's Disease: Results from the IMPACT Study. *J Clin Med.* 2020 Jun 5;9(6):1748. doi: 10.3390/jcm9061748.
57. Zhang J., Chen S.L., Li L.B. Correlation between intestinal flora and serum inflammatory factors in patients

- with Crohn's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Nov;21(21):4913–4917. PMID: 29164569.
58. Wang W., Chen L., Zhou R., Wang X., Song L., Huang S., Wang G., Xia B. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol.* 2014 Feb;52(2):398–406. doi: 10.1128/JCM.01500–13.
 59. Galazzo G., Tedjo D.I., Wintjens D.S.J. et al. Faecal Microbiota Dynamics and their Relation to Disease Course in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2019 Sep 27;13(10):1273–1282. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz049.
 60. Boland K., Bedrani L., Turpin W., Kabakchiev B. et al. Persistent Diarrhea in Patients With Crohn's Disease After Mucosal Healing Is Associated With Lower Diversity of the Intestinal Microbiome and Increased Dysbiosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb;19(2):296–304.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.044.
 61. Borren N.Z., Plichta D., Joshi A.D., Bonilla G., Sadreyev R., Vlamakis H., Xavier R.J., Ananthkrishnan A.N. Multi-"Omics" Profiling in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease Identifies Biomarkers Predicting Relapse. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 Sep 18;26(10):1524–1532. doi: 10.1093/ibd/izaa183.
 62. Tedjo D.I., Smolinska A., Savelkoul P.H., Masclee A.A., van Schooten F.J., Pierik M.J., Penders J., Jonkers D.M. The fecal microbiota as a biomarker for disease activity in Crohn's disease. *Sci Rep.* 2016 Oct 13;6:35216. doi: 10.1038/srep35216.
 63. Pascal V., Pozuelo M., Borrueal N. et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut.* 2017 May;66(5):813–822. doi: 10.1136/gutjnl-2016–313235.
 64. Rehman A., Rausch P., Wang J. et al. Geographical patterns of the standing and active human gut microbiome in health and IBD. *Gut.* 2016 Feb;65(2):238–48. doi: 10.1136/gutjnl-2014–308341.
 65. Wisittipant N., Rangwala H., Sikaroodi M., Keshavarzian A., Mutlu E.A., Gillevet P. Classification methods for the analysis of LH-PCR data associated with inflammatory bowel disease patients. *Int J Bioinform Res Appl.* 2015;11(2):111–29. doi: 10.1504/IJBRA.2015.068087.
 66. Lloyd-Price J., Arze C., Ananthkrishnan A.N., Schirmer M., Avila-Pacheco J., Poon T.W., Andrews E., Ajami N.J., Bonham K.S., Brislawn C.J., Casero D., Courtney H., Gonzalez A., Graeber T.G., Hall A.B., Lake K., Landers C.J., Mallick H., Plichta D.R., Prasad M., Rahnava G., Sauk J., Shungin D., Vázquez-Baeza Y., White RA 3rd, IBDMDB Investigators, Braun J., Denson L.A., Jansson J.K., Knight R., Kugathasan S., McGovern D.P.B., Petrosino J.F., Stappenbeck T.S., Winter H.S., Clish C.B., Franzosa E.A., Vlamakis H., Xavier R.J., Huttenhower C. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature.* 2019 May;569(7758):655–662. doi: 10.1038/s41586–019–1237–9.
 67. Butera A., Di Paola M., Vitali F., De Nitto D. et al. IL-13 mRNA Tissue Content Identifies Two Subsets of Adult Ulcerative Colitis Patients With Different Clinical and Mucosa-Associated Microbiota Profiles. *J Crohns Colitis.* 2020 Mar 13;14(3):369–380. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz154.
 68. Rubbens P., Props R., Kerckhof F.M., Boon N., Waegeman W. Cytometric fingerprints of gut microbiota predict Crohn's disease state. *ISME J.* 2021 Jan;15(1):354–358. doi: 10.1038/s41396–020–00762–4.
 69. Xun Z., Zhang Q., Xu T., Chen N., Chen F. Dysbiosis and Ecotypes of the Salivary Microbiome Associated With Inflammatory Bowel Diseases and the Assistance in Diagnosis of Diseases Using Oral Bacterial Profiles. *Front Microbiol.* 2018 May 30;9:1136. doi: 10.3389/fmicb.2018.01136.
 70. Said H.S., Suda W., Nakagome S. et al. Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. *DNA Res.* 2014 Feb;21(1):15–25. doi: 10.1093/dnares/dst037.
 71. Qi Y., Zang S.Q., Wei J., Yu H.C., Yang Z., Wu H.M., Kang Y., Tao H., Yang M.F., Jin L., Zen K., Wang F.Y. High-throughput sequencing provides insights into oral microbiota dysbiosis in association with inflammatory bowel disease. *Genomics.* 2021 Jan;113(1 Pt 2):664–676. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.09.063.
 72. Zhang T., Kayani M.U.R., Hong L., Zhang C., Zhong J., Wang Z., Chen L. Dynamics of the Salivary Microbiome During Different Phases of Crohn's Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Oct 6;10:544704. doi: 10.3389/fcimb.2020.544704.
 73. Gevers D., Kugathasan S., Denson L.A. et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 2014 Mar 12;15(3):382–392. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.005.
 74. Molinero N., Taladrí D., Zorraquín-Peña I., de Celis M., Belda I., Mira A., Bartolomé B., Moreno-Arribas M.V. Ulcerative Colitis Seems to Imply Oral Microbiome Dysbiosis. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Mar 30;44(4):1513–1527. doi: 10.3390/cimb44040103.
 75. Abdullah N., Al-Marzooq F., Mohamad S., Abd Rahman N., Chi Ngo H., Perera Samaranayake L. Intra-oral appliances for in situ oral biofilm growth: a systematic review. *J Oral Microbiol.* 2019 Aug 6;11(1):1647757. doi: 10.1080/20002297.2019.1647757.
 76. Elmaghrawy K., Hussey S., Moran G.P. The Oral Microbiome in Pediatric IBD: A Source of Pathobionts or Biomarkers? *Front Pediatr.* 2021 Jan 21;8:620254. doi: 10.3389/fped.2020.620254.
 77. Read E., Curtis M.A., Neves J.F. The role of oral bacteria in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct;18(10):731–742. doi: 10.1038/s41575–021–00488–4.
 78. Cecoro G., Annunziata M., Iuorio M.T., Natri L., Guida L. Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas).* 2020 May 30;56(6):272. doi: 10.3390/medicina56060272.
 79. Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Jiao Y. et al. The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. *Cell.* 2020 Jul 23;182(2):447–462.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.048.
 80. Atarashi K., Suda W., Luo C. et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives T_H1 cell induction and inflammation. *Science.* 2017 Oct 20;358(6361):359–365. doi: 10.1126/science.aan4526.
 81. Al-Rawi N., Al-Marzooq F. The Relation between Periodontopathogenic Bacterial Levels and Resistin in the Saliva of Obese Type 2 Diabetic Patients. *J Diabetes Res.* 2017;2017:2643079. doi: 10.1155/2017/2643079.
 82. Al-Rawi N.H., Al-Marzooq F., Al-Nuaimi A.S., Hachim M.Y., Hamoudi R. Salivary microRNA 155, 146a/b and 203: A pilot study for potentially non-invasive diagnostic biomarkers of periodontitis and diabetes mellitus. *PLoS One.* 2020 Aug 5;15(8): e0237004. doi: 10.1371/journal.pone.0237004.
 83. van der Sloot K.W.J., Voskuil M.D., Blokzijl T., Dinkla A. et al. Isotype-specific Antibody Responses to Mycobacterium avium paratuberculosis Antigens Are Associated With the Use of Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021 Aug 2;15(8):1253–1263. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa263.

84. Fernandes J., Su W., Rahat-Rozenbloom S., Wolever T.M., Comelli E.M. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes*. 2014 Jun 30;4(6): e121. doi: 10.1038/nutd.2014.23.
85. Khatib M. The Impact of Food Structure and Promoting Short Chain Fatty Acids Production on Energy Homeostasis and Appetite Regulation. London. Imperial College. 2019.
86. Deleu S., Machiels K., Raes J., Verbeke K., Vermeire S. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD? *EBioMedicine*. 2021 Apr;66:103293. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103293.
87. Huda-Faujan N., Abdulmir A. S., Fatimah A. B., Anas O. M., Shuhaimi M., Yazid A. M., Loong Y. Y. The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J*. 2010 May 13;4:53–8. doi: 10.2174/1874091X01004010053.
88. Gonçalves P., Araújo J. R., Di Santo J. P. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Feb 15;24(3):558–572. doi: 10.1093/ibd/izx029.
89. Tan J., McKenzie C., Potamitis M., Thorburn A. N., Mackay C. R., Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol*. 2014;121:91–119. doi: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9.
90. Tan Y., Zou K. F., Qian W., Chen S., Hou X. H. Expression and implication of toll-like receptors TLR2, TLR4 and TLR9 in colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2014 Oct;34(5):785–790. doi: 10.1007/s11596-014-1353-6.
91. Parada Venegas D., De la Fuente M. K., Landskron G., González M. J., Quera R., Dijkstra G., Harmsen H. J. M., Faber K. N., Hermoso M. A. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2019 Mar 11;10:277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277.
92. Kussmann M., Stover P. J. Nutrigenomics and Proteomics in Health and Disease: Towards a Systems-Level Understanding of Gene-Diet Interactions. Oxford. John Wiley & Sons. 2017.
93. Suskind D. L. Nutrition in Immune Balance (NIMBAL) Therapy: Using Diet to Treat Inflammatory Bowel Disease. Nimal Publishing. 2015.
94. Kakodkar S., Farooqui A. J., Mikolaitis S. L., Mutlu E. A. The Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *J Acad Nutr Diet*. 2015 Aug;115(8):1226–32. doi: 10.1016/j.jand.2015.04.016.
95. Elsaygh H., Alhafez I., Jaber M., Al-Rasheed M., Zaher A., Elsaygh J. A Literature Review of Major Clinical Trials That Contributed to Treatment Protocols of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Cureus*. 2022 Jun 19;14(6): e26092. doi: 10.7759/cureus.26092.
96. Gibson P. R. The evidence base for efficacy of the low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: is it ready for prime time as a first-line therapy? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32 Suppl 1:32–35. doi: 10.1111/jgh.13693.
97. Barrett J. S. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32 Suppl 1:8–10. doi: 10.1111/jgh.13686.
98. Adamji M., Day A. S. An overview of the role of exclusive enteral nutrition for complicated Crohn's disease. *Intest Res*. 2019 Apr;17(2):171–176. doi: 10.5217/ir.2018.00079.
99. Gubatan J., Boye T. L., Temby M., Sojwal R. S., Holman D. R., Sinha S. R., Rogalla S. R., Nielsen O. H. Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Role in Pathogenesis, Dietary Modulation, and Colitis-Associated Colon Cancer. *Microorganisms*. 2022 Jul 7;10(7):1371. doi: 10.3390/microorganisms10071371.
100. Rizzello F., Spisni E., Giovanardi E., Imbesi V., Salice M., Alvisi P., Valerii M. C., Gionchetti P. Implications of the Westernized Diet in the Onset and Progression of IBD. *Nutrients*. 2019 May 8;11(5):1033. doi: 10.3390/nu11051033.
101. Chiba M., Nakane K., Komatsu M. Westernized Diet is the Most Ubiquitous Environmental Factor in Inflammatory Bowel Disease. *Perm J*. 2019;23:18–107. doi: 10.7812/TPP/18-107.
102. Lee J. E., Kim K. S., Koh H., Lee D. W., Kang N. J. Diet-Induced Host-Microbe Interactions: Personalized Diet Strategies for Improving Inflammatory Bowel Disease. *Curr Dev Nutr*. 2022 Jun 25;6(8): nzac110. doi: 10.1093/cdn/nzac110.
103. Constante M., Fragoso G., Calvé A., Samba-Mondonga M., Santos M. M. Dietary Heme Induces Gut Dysbiosis, Aggravates Colitis, and Potentiates the Development of Adenomas in Mice. *Front Microbiol*. 2017 Sep 21;8:1809. doi: 10.3389/fmicb.2017.01809.
104. Hu S., Mok J., Gowans M., Ong D. E. H., Hartono J. L., Lee J. W. J. Oral Microbiome of Crohn's Disease Patients With and Without Oral Manifestations. *J Crohns Colitis*. 2022 Nov 1;16(10):1628–1636. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac063.
105. Abdelbary M. M. H., Hatting M., Bott A., Dahlhausen A., Keller D., Trautwein C., Conrads G. The oral-gut axis: Salivary and fecal microbiome dysbiosis in patients with inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Oct 7;12:1010853. doi: 10.3389/fcimb.2022.1010853.
106. Brito F., Zaltman C., Carvalho A. T., Fischer R. G., Persson R., Gustafsson A., Figueredo C. M. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;25(2):239–45. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835a2b70.
107. Kelsen J., Bittinger K., Pauly-Hubbard H., Posivak L., Grunberg S., Baldassano R., Lewis J. D., Wu G. D., Bushman F. D. Alterations of the Subgingival Microbiota in Pediatric Crohn's Disease Studied Longitudinally in Discovery and Validation Cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Dec;21(12):2797–805. doi: 10.1097/MIB.0000000000000557.
108. Elmaghrawy K., Fleming P., Fitzgerald K., Cooper S., Dominik A., Hussey S., Moran G. P. The Oral Microbiome in Treatment-Naïve Paediatric IBD Patients Exhibits Dysbiosis Related to Disease Severity that Resolves Following Therapy. *J Crohns Colitis*. 2023 Apr 19;17(4):553–564. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac155.
109. Davenport M., Poles J., Leung J. M., Wolff M. J., Abidi W. M., Ullman T., Mayer L., Cho I., Loke P. Metabolic alterations to the mucosal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Apr;20(4):723–31. doi: 10.1097/MIB.0000000000000011.
110. Chen L., Wang W., Zhou R., Ng S. C., Li J., Huang M., Zhou F., Wang X., Shen B., A Kamm M., Wu K., Xia B. Characteristics of fecal and mucosa-associated microbiota in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Aug;93(8): e51. doi: 10.1097/MD.0000000000000051.
111. Santoru M. L., Piras C., Murgia A., Palmas V. et al. Cross sectional evaluation of the gut-microbiome metabolome axis in an Italian cohort of IBD patients. *Sci Rep*. 2017 Aug 25;7(1):9523. doi: 10.1038/s41598-017-10034-5.

112. Imhann F., Vich Vila A., Bonder M. J., Fu J. et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018 Jan;67(1):108–119. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312135.
113. Zakrzewski M., Simms L. A., Brown A., Appleyard M., Irwin J., Waddell N., Radford-Smith G.L. IL23R-Protective Coding Variant Promotes Beneficial Bacteria and Diversity in the Ileal Microbiome in Healthy Individuals Without Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2019 Mar 30;13(4):451–461. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy188.
114. Altomare A., Putignani L., Del Chierico F., Cocca S. et al. Gut mucosal-associated microbiota better discloses inflammatory bowel disease differential patterns than faecal microbiota. *Dig Liver Dis*. 2019 May;51(5):648–656. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.021.
115. Franzosa E.A., Sirota-Madi A., Avila-Pacheco J., Fornelos N. et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2019 Feb;4(2):293–305. doi: 10.1038/s41564-018-0306-4.
116. Li E., Zhang Y., Tian X., Wang X. et al. Influence of Crohn's disease related polymorphisms in innate immune function on ileal microbiome. *PLoS One*. 2019 Feb 28;14(2): e0213108. doi: 10.1371/journal.pone.0213108.
117. Yilmaz B., Juillerat P., Øyås O., Ramon C., Bravo F.D., Franc Y., Fournier N., Michetti P., Mueller C., Geuking M., Pittet V.E.H., Maillard M.H., Rogler G.; Swiss IBD Cohort Investigators; Wiest R, Stelling J, Macpherson AJ. Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease. *Nat Med*. 2019 Feb;25(2):323–336. doi: 10.1038/s41591-018-0308-z.
118. Magro D.O., Santos A., Guadagnini D. et al. Remission in Crohn's disease is accompanied by alterations in the gut microbiota and mucins production. *Sci Rep*. 2019 Sep 13;9(1):13263. doi: 10.1038/s41598-019-49893-5.
119. Zhang Y.L., Cai L. T., Qi J. Y. et al. Gut microbiota contributes to the distinction between two traditional Chinese medicine syndromes of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2019 Jul 7;25(25):3242–3255. doi: 10.3748/wjg.v25.i25.3242.
120. Alam M.T., Amos G. C.A., Murphy A. R.J., Murch S., Wellington E. M.H., Arasaradnam R. P. Microbial imbalance in inflammatory bowel disease patients at different taxonomic levels. *Gut Pathog*. 2020 Jan 4;12:1. doi: 10.1186/s13099-019-0341-6.
121. Ryan F.J., Ahern A. M., Fitzgerald R. S. et al. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat Commun*. 2020 Mar 23;11(1):1512. doi: 10.1038/s41467-020-15342-5.
122. Olaisen M., Flatberg A., Granlund A. V.B., Røyset E. S., Martinsen T. C., Sandvik A. K., Fossmark R. Bacterial Mucosa-associated Microbiome in Inflamed and Proximal Noninflamed Ileum of Patients With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jan 1;27(1):12–24. doi: 10.1093/ibd/izaa107.
123. Shahir N.M., Wang J. R., Wolber E. A. et al. Crohn's Disease Differentially Affects Region-Specific Composition and Aerotolerance Profiles of Mucosally Adherent Bacteria. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Nov 19;26(12):1843–1855. doi: 10.1093/ibd/izaa103.
124. Clooney A.G., Eckenberger J., Laserna-Mendieta E. et al. Ranking microbiome variance in inflammatory bowel disease: a large longitudinal intercontinental study. *Gut*. 2021 Mar;70(3):499–510. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321106.
125. Park Y.M., Ha E., Gu K. N., Shin G. Y., Lee C. K., Kim K., Kim H. J. Host Genetic and Gut Microbial Signatures in Familial Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Jul;11(7): e00213. doi: 10.14309/ctg.000000000000213.
126. Lo Sasso G., Khachatryan L., Kondylis A. et al. Inflammatory Bowel Disease-Associated Changes in the Gut: Focus on Kazan Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Feb 16;27(3):418–433. doi: 10.1093/ibd/izaa188.