



МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И ЦЕЛИАКИИ

Ситкин С. И.^{1,2}, Вахитов Т. Я.², Ткаченко Е. И.³, Орешко Л. С.¹, Жигалова Т. Н.¹, Радченко В. Г.¹, Селиверстов П. В.¹,
Авалуева Е. Б.¹, Суворова М. А.⁴, Комличенко Э. В.⁵

¹ СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России

³ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова

⁴ Институт экспериментальной медицины

⁵ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

GUT MICROBIOTA IN ULCERATIVE COLITIS AND CELIAC DISEASE

Sitkin S. I.^{1,2}, Vakhitov T. Ya.², Tkachenko E. I.³, Oreshko L. S.¹, Zhigalova T. N.¹, Radchenko V. G.¹, Seliverstov P. V.¹,
Avalueva E. B.¹, Suvorova M. A.⁴, Komlichenko E. V.⁵

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations

³ Kirov Military Medical Academy

⁴ Institute of Experimental Medicine

⁵ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Ситкин Станислав Игоревич

Sitkin Stanislav I.
drsitkin@gmail.com

Ситкин Станислав Игоревич — Dr. med., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии, доцент кафедры

Вахитов Тимур Яшерович — доктор биол. наук, начальник лаборатории микробиологии

Ткаченко Евгений Иванович — доктор мед. наук, профессор кафедры

Орешко Людмила Саварбековна — доктор мед. наук, профессор кафедры

Жигалова Татьяна Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры

Радченко Валерий Григорьевич — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой

Селиверстов Павел Васильевич — канд. мед. наук, доцент кафедры

Авалуева Елена Борисовна — доктор мед. наук, профессор кафедры

Суворова Мария Александровна — научный сотрудник

Комличенко Эдуард Владимирович — доктор мед. наук, профессор кафедры

Sitkin Stanislav Igorevich — Dr. med., PhD, Leading Researcher, Laboratory of Microbiology, Associate Professor

Vakhitov Timur Yasheroevich — ScD in Biology, Head of the Laboratory of Microbiology

Tkachenko Evgeniy Ivanovich — PhD, MD, Professor

Oreshko Liudmila Savarbekovna — PhD, MD, Professor

Zhigalova Tatiana Nikolaevna — PhD, Associate Professor

Radchenko Valeriy Grigorievich — PhD, MD, Professor, Head of the Department

Seliverstov Pavel Vasilievich — PhD, Associate Professor

Avalueva Elena Borisovna — PhD, MD, Professor

Suvorova Maria Aleksandrovna — Researcher

Komlichenko Eduard Vladimirovich — PhD, MD, Professor

Резюме:

Цель исследования: изучить количественный состав некоторых представителей симбиотической микробиоты толстой кишки и выявить особенности дисбиоза кишечника у пациентов с язвенным колитом и целиакией.

Материалы и методы: В исследование было включено 40 пациентов с активным язвенным колитом (легкая и среднетяжелая атаки), получающих терапию препаратами месалазина, 43 пациента с целиакией, находящихся на безглютеновой диете, и 42 практически здоровых добровольца. Для количественного определения микроорганизмов ДНК, выделенную из образцов кала, подвергали полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты: У пациентов с язвенным колитом, как и у больных целиакией, количество *Faecalibacterium prausnitzii* было значимо меньше, чем у здоровых лиц ($p = 0,043$ и $p = 0,036$ соответственно). Общее количество

бутират-продуцирующих бактерий, имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), было снижено (по сравнению со здоровыми добровольцами) только у пациентов с язвенным колитом ($p = 0,048$). Несмотря на то, что общее количество бактериоидов между группами пациентов не различалось, *Bacteroides thetaiotaomicron* существенно реже встречался у пациентов с язвенным колитом, чем у здоровых лиц ($p = 0,016$). Отсутствие *Bacteroides thetaiotaomicron* в кале или его уровень ниже порога обнаружения были значимо связаны с язвенным колитом (ОШ = 6,30; 95% ДИ: 1,33 – 29,95). У пациентов с целиакией уровень *Bifidobacterium* spp. был значимо снижен по сравнению как со здоровыми добровольцами, так и с больными язвенным колитом ($p = 0,022$ и $p = 0,046$ соответственно). Как при язвенном колите, так и при целиакии таксономический дисбиоз характеризовался повышенным отношением *Bacteroides fragilis* spp. к *Faecalibacterium prausnitzii* по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Выводы: Повышенное отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера дисбиоза кишечника провоспалительного типа. Уменьшение численности бутират-продуцирующих бактерий подтверждает целесообразность восполнения дефицита масляной кислоты при обоих заболеваниях путем дополнительного назначения препаратов масляной кислоты, пробиотиков на основе бутират-продуцирующих бактерий, бутирогенных пребиотиков и метабиотиков. *Bacteroides thetaiotaomicron* может играть защитную роль в организме человека, возможно, предохраняя его от развития воспалительных заболеваний кишечника. Снижение уровня *Bifidobacterium* spp. у пациентов с целиакией может свидетельствовать о защитной функции некоторых видов бифидобактерий и целесообразности применения пробиотиков на основе бифидобактерий и пребиотиков инулинового типа.

Ключевые слова: *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, бутират, дисбиоз толстой кишки, микробиота кишечника, целиакия, язвенный колит.

Summary:

Aim: to investigate of fecal microbiota composition and to specify the features of intestinal dysbiosis in patients with ulcerative colitis (UC) and celiac disease (CD).

Methods: Fresh fecal samples were collected from 40 mild-to-moderate active UC patients on mesalazine treatment, 43 CD patients on a gluten-free diet and 42 healthy controls (HC). The quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used for fecal microbiota assessment.

Results: UC and CD patients had lower *Faecalibacterium prausnitzii* counts than HC ($p = 0.043$ and $p = 0.036$, respectively). Butyrate-producing bacteria (primers for Butyryl-CoA: acetate CoA transferase gene were used) were depleted in UC patients compared to HC ($p = 0.048$). Surprisingly, *Bacteroides thetaiotaomicron* was detected less frequently in UC patients than in HC ($p = 0.016$). The absence of *Bacteroides thetaiotaomicron* in feces or its levels below the limit of detection were significantly associated with ulcerative colitis (OR = 6.30; 95% CI: 1.33 – 29.95). CD patients had lower *Bifidobacterium* spp. counts than HC or UC ($p = 0.022$ and $p = 0.046$, respectively). Taxonomic dysbiosis in both UC and CD was characterized by a higher *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* ratio compared to HC ($p < 0.05$ in both cases).

Conclusions: An increased *B. fragilis*/*F. prausnitzii* ratio can serve as available biomarker for intestinal proinflammatory dysbiosis in both UC and CD. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* (in both UC and CD) and total butyrate-producing bacteria (in UC) suggest the desirability of co-treatment with oral butyrate or butyrate-enhancing agents (probiotics, prebiotics, metabiotics) in both UC and CD. Not only butyrate-producing bacteria but possibly also *Bacteroides thetaiotaomicron* protects against ulcerative colitis. Treatment that increases colonic bifidobacteria (e. g. some *Bifidobacterium* probiotics or inulin-type prebiotics) can be considered in CD.

Keywords: *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium*, butyrate, celiac disease, dysbiosis, *Faecalibacterium prausnitzii*, gut microbiota, ulcerative colitis.

Введение

Организм человека представляет собой «суперорганизм», хологеном которого представлен его собственным геномом и микробиомом — коллективным геномом населяющих его микроорганизмов, преимущественно бактерий и архей [1–6]. Микробиом состоит из более чем 3 млн генов, превосходя геном человека в 150 раз, а микробиота желудочно-кишечного тракта представляет собой сложнейшую саморегулирующуюся микробную экосистему, в составе которой находится до 10^{14} микроорганизмов — на порядок больше, чем количество клеток организма человека. Количество идентифицирован-

ных на сегодняшний день видов достигает полутора тысяч [7–11]. 70% всех микроорганизмов, населяющих организм человека, обитает в толстой кишке, поэтому функциональные возможности микробиоты кишечника сопоставимы с деятельностью целого органа, выполняющего метаболические, защитные и трофические (структурные) функции [12–16]. Сложная система метаболического взаимодействия человека и микробиоты хорошо описывается осью «микробиота — кишечник — мозг», включающей в себя эндокринные, иммунные и нейрогуморальные пути [17–19].

Микробиота кишечника играет важную роль в патогенезе абсолютного большинства неинфекционных заболеваний органов пищеварения, таких как воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), целиакия, синдром раздраженного кишечника (СРК), колоректальный рак (КРР), печеночная энцефалопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь и др. [20–25].

При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) под влиянием комплекса генетически детерминированных факторов (цитокины, хемокины, антимикробные пептиды, аутофагия и др.), микроэкологического окружения и ряда других факторов, таких как характер питания, инфекции, прием медикаментов (антибиотики, НПВС), стресс, курение, аппендэктомия, происходит нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника — повышается проницаемость слизистого барьера для бактерий (в первую очередь комменсальных), вирусов, токсинов и других продуктов микробного происхождения. Повышение проницаемости способствует транслокации (пенетрации) микроорганизмов и бактериальных продуктов микробного происхождения из просвета кишечника в слизистый слой и кишечный эпителий, что приводит к активации иммунных клеток и продукции цитокинов с последующим развитием воспаления (как реакции приобретенного иммунитета), приобретающего при ВЗК хронический характер. Воспаление, в свою очередь, усугубляет уже имеющиеся нарушения барьерной функции, замыкая, таким образом, порочный круг (*lat. circulus vitiosus*) патогенеза ВЗК [26–28].

Несмотря на значимость микробного (инфекционного) фактора в развитии ВЗК, многочисленные исследования не подтвердили прямую роль патогенных и условно-патогенных инфекционных агентов, таких как *Campylobacter* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Clostridium difficile*, *Helicobacter* spp., *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Mycobacterium paratuberculosis*), *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*), вирусы кори, краснухи, эпидемического паротита и герпеса (в том числе, цитомегаловирус и вирус Эпштейна–Барр), в этиологии язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). По крайней мере, доказательства наличия причинно-следственной связи между воспалительным заболеванием кишечника и каким-то конкретным микроорганизмом на сегодняшний день отсутствуют [29–33]. Тем не менее, в свете современных представлений о роли инфекций в этиопатогенезе хронических воспалительных (неинфекционных) заболеваний человека, микроорганизм в подобных случаях может выступать не как основной (необходимый) причинный фактор, без которого возникновение заболевания невозможно, а как дополнительный причинный фактор — триггерный, инициирующий или усиливающий воспаление [34–37].

Относительно недавно было высказано предположение о возможном участии нормальной (симбиотической) микробиоты кишечника в процессах, напрямую связанных с нарушением кишечного барьера и развитием хронического воспаления

в слизистой оболочке кишечника [38]. Выявленные в экспериментальных и клинических исследованиях значимые изменения микробиоценоза толстой кишки (так называемый дисбиоз) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, характеризующиеся дисбалансом количественного и качественного состава ее микробиоты и проявляющиеся, в частности, снижением микробного разнообразия, уменьшением количества микроорганизмов из семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* (в состав которых входят бутират-продуцирующие бактерии из кластеридиальных кластеров XIVa и IV) и увеличением количества потенциальных патогенов/патобиотов, таких как *Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*, *Desulfovibrio* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* spp., *Fusobacterium* spp., *Helicobacter* spp., *Shigella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Ruminococcus gnavus* и др., позволили предположить, что именно дисбиотические нарушения (дисбиотическая микробиота) могут привести к потере нормальных регуляторных иммунных эффектов в слизистой оболочке кишечника и, соответственно, к развитию и поддержанию хронического воспалительного процесса [39–45]. Этому способствует и нарушение экспрессии специфических рецепторов врожденного иммунитета, распознающих паттерны микроорганизмов, в воспаленном эпителии кишечника [46].

По мнению некоторых авторов, ВЗК можно рассматривать как своеобразную полимикробную «инфекцию», характеризующуюся стойким нарушением слизистого барьера кишечника с последующей транслокацией микроорганизмов и бактериальных продуктов микробного происхождения из просвета кишечника в слизистую оболочку и пролиферацией бактериальных биопленок на поверхности кишечного эпителия [47, 48]. Ведущая роль в патогенезе ВЗК при этом отводится именно измененной микробиоте кишечника — дисбиозу, а не патогенным микроорганизмам [45, 49].

В наших предыдущих работах мы обосновали концепцию метаболического дисбиоза, в основе которого лежат изменения метаболических путей микробиоты кишечника под влиянием различных факторов, приводящие к качественным и количественным изменениям метаболома микробиома и нарушению интеграции микробного метаболизма с метаболизмом человека [50]. Метаболический дисбиоз при ВЗК связан, прежде всего, с нарушением микробного синтеза короткоцепочечных жирных кислот, играющих ключевую роль в энергоснабжении эпителия кишечника (бутират), способствующих поддержанию барьерной функции кишечника (бутират, ацетат), служащих субстратами для липогенеза (ацетат) и глюконеогенеза, в том числе кишечного (пропионат, бутират), а также обладающих противовоспалительным и противоопухолевым действием (бутират, пропионат) [51]. Кроме того, патогенетическое значение при язвенном колите может иметь повышенная микробная продукция таких метаболитов, как янтарная кислота (сукцинат), парагидроксифенилуксусная кислота (ПГФУК), сероводород (H_2S), молочная (D-лактат) и другие гидроксикарбоновые кислоты.

Указанные метаболиты могут выступать в роли провоспалительных сигнальных молекул (сукцинат), являться прекурсорами токсических соединений, таких как паракрезол (ПГФУК), ингибировать процессы β -окисления масляной кислоты в колоноцитах и индуцировать окислительный стресс (H_2S), стимулировать продукцию сероводорода сульфат-редуцирующими бактериями (лактат) или же оказывать иное действие, способствующее развитию хронического воспаления в слизистой оболочке толстой кишки [52 – 57].

Подтверждена роль нарушений микробиоценоза кишечника и в этиопатогенезе целиакии [24, 58]. Дисбиоз кишечника встречается как у пациентов с вновь выявленной целиакией, так и у больных, получающих безглютеновую диету. Если в первом случае можно говорить о возможной этиопатогенетической роли дисбиотических изменений, то во втором, скорее всего, имеют место быть вторичные нарушения микробиоценоза (вторичный дисбиоз кишечника), обусловленные уменьшением потребления пищевых волокон больными целиакией, находящимися на безглютеновой диете [59, 60]. Таксономический дисбиоз при целиакии характеризуется уменьшением количества пробиотических (противовоспалительных) микроорганизмов (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*), увеличением численности провоспалительных бактерий, таких как *Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. и др., а также повышенным значением отношения *Bacteroides fragilis* к пробиотической бутират-продуцирующей бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* [24, 59, 61, 62, 63]. Помимо таксономического дисбиоза при целиакии (в том числе у пациентов, находящихся на безглютеновой диете) с помощью методов метаболомики выявлены нарушения по типу метаболического дисбиоза, характеризующиеся пониженным уровнем КЖК (особенно бутирата) в кале и значимым повышением уровня метаболитов микробного происхождения в крови и моче больных. Повышенные уровни индолуксусной, индолпропи-

оной, бензойной, янтарной и фумаровой кислот в крови, а также индоксилсульфата, паракрезолсульфата и фенилацетилглицина в моче больных целиакией свидетельствует о выраженных нарушениях анаэробного микробного метаболизма (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. и др.), которые могут оказать неблагоприятное действие (как топическое, так и системное) на организм пациента, нарушая формирование иммунологической толерантности к глютену, повышая проницаемость кишечного барьера и поддерживая воспаление [57, 58, 64 – 67].

Таким образом, согласно современным представлениям, целиакию можно считать мультифакторальным заболеванием, при котором, наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена, важное значение имеют факторы окружающей среды, в том числе микробиота кишечника, роль которой в развитии заболевания требует дальнейшего изучения [24, 25, 68].

Обобщая вышесказанное, можно утверждать, что нарушения микробиоценоза кишечника, в том числе изменение метаболической активности микробиоты, играют значимую роль в патогенезе как язвенного колита, так и целиакии, способствуя повышению проницаемости кишечного барьера, формированию аномального иммунного ответа, развитию и поддержанию хронического воспаления [25, 45]. Результаты относительно немногочисленных исследований, однако, не позволяют сделать однозначные выводы о первичном или вторичном характере этих нарушений, роли отдельных бактериальных групп (родов, видов) и значении конкретных микробных метаболитов в патогенезе и саногенезе рассматриваемых заболеваний. Работы в этом направлении, особенно исследования, делающие акцент на изучение функциональной (метаболической) активности микробиоты и возможностей коррекции дисбиотических нарушений (как таксономических, так и метаболических), могут послужить основой для разработки новых терапевтических подходов к ведению пациентов с язвенным колитом и целиакией [49, 69].

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение культуронезависимыми методами количественных показателей отдельных бактериальных групп и ви-

дов симбиотической микробиоты толстой кишки у пациентов с язвенным колитом и целиакией.

Материалы и методы

Клинические методы

В исследование были включены обследованные практически здоровые лица (добровольцы) (ЗД) обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет и соответствующие им по полу и возрасту пациенты с ЯК в фазе обострения (левостороннее поражение, легкая и среднетяжелая атаки) и больные целиакией (Ц) в фазе ремиссии на фоне безглютеновой диеты (не менее 6 месяцев), подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Всего в исследование было включено 125 пациентов: 40 пациентов с язвенным колитом,

43 пациента с целиакией и 42 практически здоровых добровольца.

Диагноз язвенного колита устанавливался на основании данных анамнеза, эндоскопического (колоноскопия), гистоморфологического (гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки) и биохимического исследований. Клиническая и эндоскопическая активность воспалительного процесса оценивались с помощью индексов Мейо, Рахмилевича и оригинального индекса Масевича [70 – 72].

Диагноз целиакии устанавливали на основании данных анамнеза, эндоскопического, гистоморфологического и биохимического исследований (морфометрия слизистой оболочки ретробульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, HLA-типирование, иммунологическое исследование крови) [73–75].

В исследование не включались пациенты с тяжелыми атаками и осложненными формами язвенного колита (в том числе пациенты с внекишечными осложнениями и проявлениями), требующими назначения кортикостероидов и/или иммуносупрессоров и/или препаратов биологической терапии, пациенты с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии, пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями системного характера, в том числе пациенты с сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной и почечной недостаточностью, пациенты с эндокринной патологией, а также женщины в период беременности и лактации.

Количественное определение микробиоты в кале

Кал для исследования собирался сразу после дефекации в стерильный одноразовый пластмассовый контейнер объемом 25–60 мл с герметично закрывающейся крышкой с помощью лопатки (ложечки-отборника) или шпателя, вделанных в крышку контейнера, в количестве, не превышающем $\frac{1}{3}$ объема контейнера, и доставлялся в лабораторию в этот же день (как правило, в течение 3–6 часов с момента забора), причем до отправки материал хранился в холодильнике при температуре $+3$ – $+8$ °C. Если кал собирался вечером (при невозможности получения материала из утренней порции фекалий), то контейнер с материалом хранился в холодильнике до следующего дня при температуре $+3$ – $+8$ °C (как правило, не более 12 часов).

Выделение (экстракция) ДНК из образцов кала проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами [76, 77]. В лаборатории образцы кала развели (разбавляли) (в 10 раз) пептонной водой, содержащей 20% (по объему) глицерина и до анализа хранили в морозильнике при температуре -20 °C. Для выделения ДНК 0,2 мл разведенных фекалий добавляли в вialу емкостью 2 мл, содержащую около 300 мг стеклянных шариков (диаметром 0,1 мм) и 1,4 мл буфера ASL (Qiagen, Hilden, Германия), после чего гомогенизировали в шариковом гомогенизаторе Mini-Beadbeater (BioSpec Products, Bartlesville, OK, США) при 5000 оборотах в мин в течение 3 минут. ДНК из полу-

больные язвенным колитом получали только базисную терапию — пероральный месалазин (в таблетках или гранулах) в дозе 3,0 г в сутки (при необходимости — в комбинации с ректальным месалазином в форме суспензии или пены в дозе 7,0–14,0 г в неделю и средствами симптоматической терапии), пациенты с целиакией — безглютеновую диету.

Прием любых антибактериальных, противогрибковых, противопротозойных средств, пробиотиков, пребиотиков и препаратов (БАД к пище), содержащих бактериальные метаболиты, являлся критерием невключения. При условии приема таких препаратов в прошлом, пациенты (в том числе и практически здоровые лица) для включения в исследование должны были прекратить их прием, по крайней мере, за 30 дней до начала исследования.

Чистого гомогената выделяли с помощью набора «ДНК-экспресс» (НПФ «Литех», Москва, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для количественного определения микроорганизмов ДНК, выделенную из образцов кала, подвергали полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени согласно общепринятым методикам с использованием группо-, родо- и видоспецифичных 16S рРНК-праймеров и зондов [76, 78–81].

Для идентификации группы бутират-продуцирующих бактерий (БПБ) методом ПЦР в реальном времени использовались соответствующие вырожденные праймеры BCoATscrF (прямой) и BCoATscrR (обратный), позволяющие амплифицировать ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы — основного фермента, отвечающего за производство масляной кислоты микробиотой толстой кишки. Данный функциональный подход, предложенный Louis P. и Flint H. J. (2007, 2009), позволяет объективно оценить общее количество (пул) основных производителей масляной кислоты в толстой кишке, относящихся к кластеру IV (*Faecalibacterium prausnitzii*) и XIVa (*Eubacterium rectale*, *Roseburia intestinalis*, *Roseburia faecis*, *Roseburia hominis*, *Roseburia inulinivorans*, *Butyrivibrio fibrisolvens*, *Eubacterium hallii*, *Anaerostipes caccae* и др.) [82, 83].

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием программы IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., США). Проверка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова (Kolmogorov — Smirnov test) с поправкой Лиллиефорса (Lilliefors test) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk test) [84, 85]. При применении вышеупомянутых критериев достигнутые уровни значимости (Sig., SPSS) для абсолютного большинства полученных нами данных представляли собой малые величины ($p < 0,05$), что позволяло отвергнуть нулевую гипотезу о подчине-

нии данных закону нормального распределения. В связи с этим для описания данных использовали медиану (Me) с указанием (в скобках) границ межквартильного диапазона, представляющих собой 25-й (Q1) и 75-й процентиля (Q3) соответственно. Для сравнения количественных данных были использованы следующие непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни, представляющий собой непараметрическую альтернативу t-критерия Стьюдента для независимых выборок, а также критерий Колмогорова–Смирнова [86–88]. Критическая величина уровня значимости (p) принималась равной 0,05.

Результаты и их обсуждение

Результаты количественного определения микробиоты

Данные количественного анализа микробиоты толстой кишки (фекалий) у пациентов с язвенным колитом, больных целиакией и здоровых добровольцев представлены в таблице 1.

Общее количество бактерий между группами не различалось. Бактероиды, представленные группой *Bacteroides fragilis*, составляли 20–40% от общего количества бактерий. Несмотря на то, что общее количество бактериоидов между группами пациентов не различалось, *Bacteroides thetaiotaomicron*, один из метаболически наиболее активных видов бактериоидов, существенно реже встречался у пациентов с язвенным колитом, чем у здоровых лиц ($p = 0,016$). Отсутствие *Bacteroides thetaiotaomicron* в кале или его уровень ниже порога обнаружения были значимо связаны с язвенным колитом (ОШ = 6,30; 95% ДИ: 1,33–29,95).

У пациентов с язвенным колитом количество *Faecalibacterium prausnitzii*, одной из основных бутират-продуцирующих бактерий из кластерного кластера IV, было значимо меньше, чем у здоровых лиц ($p = 0,043$). У больных целиакией уровень *Faecalibacterium prausnitzii* также был снижен ($p = 0,036$).

Общее количество бутират-продуцирующих бактерий, имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), было снижено (по сравнению со здоровыми добровольцами) только у пациентов с язвенным колитом ($p = 0,048$).

У пациентов с целиакией уровень *Bifidobacte-*

rium spp. был значимо снижен по сравнению как со здоровыми добровольцами, так и с больными язвенным колитом ($p = 0,022$ и $p = 0,046$ соответственно). Количество бифидобактерий в кале у пациентов с язвенным колитом значимо не отличалось от такового у здоровых добровольцев.

Численность бактерий, относящихся к группе *Lactobacillus*, как и количество *Escherichia coli*, значимо не различались между группами.

Как при язвенном колите, так и при целиакии таксономический дисбиоз характеризовался повышенным отношением *Bacteroides fragilis* spp. к *Faecalibacterium prausnitzii*, составлявшим соответственно 1,7 и 1,9 по сравнению с 1,3 у здоровых лиц ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Приступая к обсуждению полученных результатов, отметим, что данные (из доступных нам литературных источников) о роли тех или иных бактериальных групп и отдельных видов микроорганизмов, входящих в состав микробиоты кишечника, в патогенезе и саногенезе ВЗК и целиакии, а также об изменении их численности весьма противоречивы. В нашем исследовании основной акцент был сделан на изучение представителей симбиотической микробиоты с потенциальным защитным (саногенетическим, пробиотическим) действием — *Bacteroides thetaiotaomicron*, бутират-продуцирующие бактерии, в том числе, *Faecalibacterium prausnitzii*, лактобациллы и бифидобактерии.

Бактероиды

Bacteroidetes — второй (после Firmicutes) доминирующий тип (филум) микробиоты кишечника человека, включающий грамотрицательные неспорообразующие анаэробные палочковидные бактерии. Основными представителями этого типа в микробиоте кишечника являются бактерии из родов *Bacteroides*, *Prevotella* и *Parabacteroides*, входящих соответственно в семейства Bacteroidaceae, Prevotellaceae и Porphyromonadaceae порядка Bacteroidales. Микроорганизмы, относящиеся к этому порядку, составляют по различным данным от 28 до 48% всех представителей микробиоты кишечника [89, 90].

Наиболее важная в физиологическом отношении группа *Bacteroides fragilis* включает в себя 10–14 видов бактерий, относящихся к родам *Bacteroides* и *Parabacteroides*. Чаще всего к группе относят 10 основных видов — *Bacteroides caccae*,

Bacteroides distasonis (в 2006 году реклассифицирован в *Parabacteroides distasonis*), *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides merdae* (в 2006 году реклассифицирован в *Parabacteroides merdae*), *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis* и *Bacteroides vulgatus* [78, 91].

Чаще всего в образцах фекалий человека встречаются *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus* и *Bacteroides thetaiotaomicron* — в 95, 85 и 60% случаев соответственно [92]. Наибольшую долю в группе занимает *Bacteroides vulgatus* — до 50–75% [90, 93].

Являясь типичными представителями нормальной микробиоты кишечника, бактериоиды взаимодействуют с макроорганизмом на принципах комменсализма и мутуализма, внося весомый вклад в развитие суперорганизма [90, 94, 95].

Исследуемые группы	Общее количество бактерий	Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Бутират-продуцирующие бактерии	Группа <i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>
Здоровые добровольцы	12,5 (11,9–12,8)	11,8 (11,2–12,3)	10,3 (9,9–10,8)	10,5 (10,1–10,9)	8,9 (8,3–9,2)	9,6 (9,0–10,4)	8,0 (7,2–8,6)
Язвенный колит	12,3 (11,7–12,6)	11,7 (11,5–12,2)	10,0 ^a (9,3–10,2)	10,2 ^a (9,5–10,5)	9,0 (8,2–10,0)	9,9 (8,7–10,4)	7,9 (7,1–8,7)
Целиакия	12,0 (11,5–12,5)	11,6 (11,0–12,0)	10,0 ^a (9,3–10,2)	10,3 (9,8–10,9)	8,7 (8,3–9,0)	9,0 ^{a, b} (8,2–9,7)	7,8 (6,8–8,3)

^a Различия значимы по сравнению со здоровыми добровольцами (U-критерий Манна — Уитни; $p < 0,05$).

^b Различия значимы по сравнению с другим заболеванием (U-критерий Манна — Уитни; $p < 0,05$).

Таблица 1.

Данные количественного анализа микробиоты толстой кишки у пациентов с язвенным колитом, больных целиакией и здоровых добровольцев (lg эквивалента КОЕ/г кала)

Бактероиды являются метаболически высокоактивной бактериальной группой, принимая участие как в деградации полисахаридов (в том числе ксиланов, арабиногалактанов, гликанов/муцина), так и в метаболизме желчных кислот, холина, белков и аминокислот, биосинтезе витаминов. Бактероиды продуцируют целый ряд метаболитов, оказывающий влияние не только на функции кишечника, но и на метаболизм организма в целом, — ацетат, пропионат, сукцинат, лактат, фенилуксусную, парагидроксифенилуксусную и индолуксусную кислоты, некоторые незаменимые аминокислоты, нуклеозиды и витамины [96]. Кроме того, бактероиды обладают иммуномодулирующими свойствами, поддерживают колонизационную резистентность и стимулируют продукцию антимикробных молекул — дефенсинов, лектинов, ангиогенинов [97, 98]. Например, *Bacteroides thetaiotaomicron* может индуцировать экспрессию ангиогенина, вырабатываемого клетками Панета и обладающего бактерицидной активностью [99].

Тем не менее, при наличии определенных факторов риска бактероиды, впрочем, как и другие симбионты, могут оказывать неблагоприятное воздействие на организм человека. Бактероиды, в том числе *Bacteroides fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* и др., являются одной из наиболее частых причин анаэробных инфекций, характеризуясь при этом высоким уровнем резистентности к антибиотикам [100]. Кроме того, некоторые штаммы бактероидов способны продуцировать энтеротоксины, гемолизины и гистолитические ферменты [101].

Предположения о возможном участии бактероидов в патогенезе ВЗК возникли еще более тридцати лет назад, когда в сыворотке крови пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона были обнаружены антитела к антигену *Bacteroides vulgatus* [102]. Впоследствии образование антител к белку наружной мембраны *Bacteroides vulgatus* было выявлено у пациентов с язвенным колитом [103]. Повышенные титры антител (IgG и IgA) к *Bacteroides ovatus* были обнаружены как у больных язвенным колитом, так и у пациентов с болезнью Крона [104]. У детей, страдающих ВЗК, были выявлены антитела к ТонВ-зависимому к белку W наружной мембраны *Bacteroides caccae* (OmpW), причем у пациентов с болезнью Крона уровень этих антител (IgA) был значительно повышен (по сравнению с детьми, не имеющими ВЗК) [105]. Уровень антител (IgG и IgA) к *Bacteroides fragilis* в сыворотке крови был повышен у пациентов с болезнью Крона [106].

Этиопатогенетическое значение полученных данных остается неясным. В одном из подобных исследований, например, не было выявлено никаких корреляций между титрами антител к 4 видам *Bacteroides* и клинической активностью ВЗК, продолжительностью заболевания, локализацией воспаления и необходимостью в хирургическом вмешательстве [107]. Некоторые исследователи считают результаты подобных серологических исследований неубедительными [108], другие предлагают использовать определение антител к бактероидам, например, к OmpW, в комбинации с определением антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) и антител к последовательности I2 *Pseudomonas fluorescens*, в качестве серологических маркеров ВЗК, невзирая на отсутствие убедительных

доказательств связи этих иммунных реакций с патогенезом воспалительных заболеваний кишечника [109]. Экспериментальные исследования на гнотобионтных (безмикробных) животных также показывают, что несмотря на способность бактероидов (например, *B. vulgatus*) индуцировать системный иммунный ответ, колонизация бактероидами не всегда приводит к развитию колита [110].

Что касается изменения численности бактероидов (как в фекалиях, так и в биоптатах слизистой оболочки или хирургических образцах тканей кишечника) у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми лицами, данные немногочисленных исследований также различаются.

Так, например, изучение биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, полученных от пациентов в Германии, показало, что доля бактериальной группы *Bacteroides fragilis* была значимо повышена в биопленках слизистой оболочки у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона (группы с воспалением) по сравнению с пациентами с СРК и здоровыми лицами (группы без признаков воспаления в кишечнике) [111]. Другое (швейцарско-немецкое) исследование также подтвердило повышенный уровень *Bacteroides* spp. и *Prevotella* spp. в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите [112]. В индийском исследовании численность бактероидов в слизистой оболочке у больных язвенным колитом была значимо выше не только, чем у пациентов контрольной группы, но и чем у пациентов с болезнью Крона [113].

Bacteroides vulgatus встречался чаще и в большем количестве в образцах тканей толстой кишки (в слизистом слое, под эрозиями, в некротических тканях в области основания язв, в содержимом абсцессов), полученных от пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, чем в образцах, полученных от пациентов контрольной группы с колоректальным раком (КРР). Однако ни частота выявления, ни количество бактероидов не были связаны с тяжестью заболевания. По мнению авторов исследования, *Bacteroides vulgatus* хоть и не является непосредственной причиной развития ВЗК, однако может существенно влиять на течение заболевания, например, замедляя наступление ремиссии [29].

Исследования, проведенные в Китае, выявили значимое повышение количества *Bacterioides* spp. в кале у больных язвенным колитом [114, 115], причем в активной фазе заболевания уровень бактероидов был выше, чем в фазе ремиссии [115]. В международном (американо-шведско-немецком) исследовании было показано, что у пациентов с болезнью Крона типичной локализации (с преимущественным поражением подвздошной кишки) количество *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, а также *Escherichia coli* в фекалиях было увеличено по сравнению со здоровыми лицами и больными БК с преимущественным поражением толстой кишки, отличавшимися, в свою очередь, более высокими уровнями *Bacteroides uniformis* и *Faecalibacterium prausnitzii* [116].

В то же время, в ряде других исследований, напротив, было зафиксировано отчетливое снижение уровня бактероидов при ВЗК. Анализ микробиоты в хирургических образцах тканей кишечника пациентов с ВЗК показал 50-кратное уменьшение

численности представителей филума Bacteroidetes по сравнению с контрольной группой лиц, не страдающих ВЗК. Уровень *Bacteroides thetaiotaomicron* в образцах тканей больных ВЗК был снижен [97]. Уровень *Bacteroides vulgatus* в слизистой оболочке толстой кишки у детей, страдающих язвенным колитом, болезнью Крона и недифференцированным колитом, был ниже, чем у здоровых детей [117]. Количество *Bacteroides vulgatus* в слизистой оболочке прямой кишки у взрослых пациентов с активным язвенным колитом также было снижено по сравнению с контрольной группой, причем в процессе лечения уровень *B. vulgatus* повышался. Статистический анализ показал при этом отсутствие связи между количеством *B. vulgatus* в слизистой оболочке прямой кишки и тяжестью заболевания [118].

В некоторых исследованиях было выявлено уменьшение количества бактериоидов в фекалиях пациентов с ВЗК. Так, например, в японском исследовании было продемонстрировано значимое снижение численности группы *Bacteroides fragilis* как при язвенном колите, так и при болезни Крона, с уменьшением количества *Bacteroides vulgatus* и *Bacteroides ovatus* (при обоих заболеваниях) и *Bacteroides thetaiotaomicron* (только при язвенном колите) [119]. В другом японском исследовании наряду со снижением разнообразия фекальной микрофлоры также было выявлено уменьшение количества *Bacteroides* spp. у пациентов с язвенным колитом по сравнению со здоровыми лицами [120]. Исследование, проведенное в Великобритании и включавшее как больных язвенным колитом, так и пациентов с синдромом раздраженного кишечника, показало значимое снижение уровня некоторых бактериоидов (*Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis*), а также *Parabacteroides* sp. в кале при обоих заболеваниях [121]. Снижение численности *Bacteroides uniformis* et rel. и *Parabacteroides* в образцах фекалий больных язвенным колитом было установлено в другом европейском исследовании, в которое были включены пациенты из двух географических регионов (Ирландия, Испания) [43].

В крупном исследовании, целью которого была разработка и валидация нового диагностического теста на дисбиоз кишечника у пациентов с ВЗК и СРК (GA-map Dysbiosis Test, Genetic Analysis AS, Осло, Норвегия), было выявлено значимое уменьшение интенсивности сигнала GA-map (Genetic Analysis' Microbiota Analysis Platform) для *Bacteroides/Prevotella*, отражающее снижение уровня этой бактериальной группы у больных ВЗК с дисбиозом (в исследование были включены образцы кала, полученные от пациентов из Норвегии, Швеции, Дании и Испании). Тем не менее, в когорте испанских пациентов наблюдалось 10-кратное увеличение интенсивности сигнала *Bacteroides stercoris* у пациентов с дисбиозом, что, по мнению исследователей, могло быть связано с различиями между скандинавской и средиземноморской диетами [122]. Интересно, что других упоминаний о возможной связи *Bacteroides stercoris* с ВЗК в доступной нам литературе найти не удалось. В то же время во французском и норвежском исследованиях разницы в уровне *Bacteroides* spp. между пациентами с язвенным колитом, болезнью Крона и здоровыми лицами выявлено не было [41, 123].

Результаты экспериментальных исследований на животных также демонстрируют противоречивые данные. Так, в исследованиях на мышах было показано, что некоторые виды бактериоидов, представители нормальной микробиоты кишечника, в том числе *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides* sp. TP-5 и *Parabacteroides goldsteinii*, способны индуцировать развитие колита различной степени тяжести: от умеренной лимфоцитарной инфильтрации — до тяжелых форм, сопровождающихся изъязвлением слизистой оболочки кишечника [124]. Патологические механизмы колитогенного действия бактериоидов остаются неясными, однако в экспериментальных исследованиях было установлено, что некоторые штаммы *Bacteroides vulgatus*, как и штаммы других комменсальных микроорганизмов (*Fusobacterium varium*, *Escherichia coli*, *Clostridium clostridioforme*), способны не только прикрепляться (адгезия) к поверхности эпителиальных клеток толстой кишки, но и проникать (инвазия) в их цитоплазму, стимулируя продукцию эпителиальными клетками провоспалительных цитокинов — интерлейкина 8 (ИЛ-8) и ФНО-α [125]. Впоследствии было показано, что штаммы *Bacteroides vulgatus*, выделенные из слизистой оболочки толстой кишки больных язвенным колитом, обладают повышенными адгезивными свойствами (по сравнению со штаммами, полученными от лиц, не страдающих язвенным колитом), за которые могут быть ответственны различные варианты белка А наружной мембраны (OmpA) [126]. Кроме того, колитогенные эффекты бактериоидов (например, *Bacteroides thetaiotaomicron*) могут осуществляться и при участии везикул (пузырьков) наружной мембраны, контактирующих с иммунокомпетентными клетками слизистой оболочки кишечника. Везикулы при этом нуждаются в бактериоидных сульфатазах, для посттрансляционной активации которых требуется наличие специального фермента — анаэробного фермента созревания сульфатаз (anSME). При отсутствии этого фермента бактериоид теряет способность индуцировать воспаление [127].

Основываясь на результатах экспериментов, показавших возможность индукции персистирующего колита у мышей энтеротоксическими штаммами *Bacteroides fragilis*, авторы исследования даже выдвинули гипотезу о том, что колонизация подобными штаммами бактериоидов может привести к развитию хронического воспаления в кишечнике и у человека [128].

С другой стороны, было показано, что *Bacteroides fragilis* может оказывать иммуномодулирующее действие в кишечнике, защищая мышей от развития экспериментального колита при совместной колонизации с патобионтом *Helicobacter hepaticus*. Защитная функция *B. fragilis* была опосредована продуцируемым им полисахаридом А (PSA), способным индуцировать выработку противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 и подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, ассоциированных с Th17-клетками (ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-23, ИЛ-1β и ФНО-α) [98, 129]. *Bacteroides vulgatus* также защищал мышей от развития колита, ассоциированного с *Escherichia coli* [130].

Колонизация *Bacteroides vulgatus* мышей-гнотобионтов с отсутствующим геном противовоспалительного интерлейкина 10 (ИЛ-10) не приводила к развитию колита, несмотря на способность *B. vulgatus* индуцировать системный иммунный ответ у таких мышей [110]. Предварительная колонизация штаммами *Bacteroides ovatus* мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) предохраняла их от преждевременной гибели (в связи с массивными кишечными кровотечениями) при колите, вызванном декстраном сульфата натрия (DSS-колит) [131].

Двойная роль *Bacteroides thetaiotaomicron* в микробиоценозе кишечника

В настоящем исследовании разницы в численности группы *Bacteroides fragilis* между больными язвенным колитом, пациентами с целиакией и здоровыми лицами выявлено не было, однако нам удалось установить, что *Bacteroides thetaiotaomicron*, один из метаболически наиболее активных видов бактериоидов, существенно реже встречался у пациентов с язвенным колитом, чем у здоровых лиц. При этом отсутствие *Bacteroides thetaiotaomicron* в кале или его уровень ниже порога обнаружения были значимо связаны с язвенным колитом.

В ранее опубликованных работах было показано значимое уменьшение количества *Bacteroides thetaiotaomicron* в фекалиях больных язвенным колитом (однако на фоне общего снижения численности группы *Bacteroides fragilis* и ее основных представителей) [119], снижение уровня *Bacteroides thetaiotaomicron* в образцах тканей больных ВЗК [97], а также отсутствие *Bacteroides thetaiotaomicron* в слизистой оболочке слепой и прямой кишок у пациентов с недифференцированным колитом (но не у пациентов с язвенным колитом) [117]. Таким образом, мы впервые показали возможную связь между отсутствием *Bacteroides thetaiotaomicron* в кале и язвенным колитом при неизменном (не сниженном) уровне группы *Bacteroides fragilis*.

Интересно, что в исследовании Conte M. P. et al. (2006) отсутствие или уменьшение численности *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Bacteroides vulgatus* почти всегда сопровождалось появлением *Klebsiella* spp., патогенов, связанных с нозокомиальными инфекциями, а также с антибиотик-ассоциированным геморрагическим колитом [117, 134]. В нашем исследовании *Klebsiella pneumoniae* была выявлена у 4 пациентов (у 2 больных язвенным колитом и 2 пациентов с целиакией), причем у 3 из них *Bacteroides thetaiotaomicron* также отсутствовал/не определялся.

Полученные данные позволяют предположить, что *Bacteroides thetaiotaomicron* при определенных обстоятельствах может играть защитную роль в организме человека, возможно, предохраняя его от развития воспалительных заболеваний кишечника.

Действительно, *Bacteroides thetaiotaomicron* занимает особое место среди бактериоидов. Во-первых, *Bacteroides thetaiotaomicron* обладает уникальным метаболическим потенциалом, позволяющим ему утилизировать наиболее сложные полисахариды, такие как резистентный крахмал и гликаны (например, гликопротеины слизи кишечника), не поддающиеся перевариванию ферментами пищеварительной системы организма-хозяина. Анализ гликобиома

Данные о роли бактериоидов в развитии целиакии и об их количественных изменениях весьма многочисленны и сводятся к обсуждению возможного участия в патогенезе целиакии *Bacteroides vulgatus*, уровень которого значимо повышен у детей с высоким генетическим риском развития целиакии, и *Bacteroides fragilis*, численность которого повышена у пациентов с целиакией. Особое внимание при этом уделяется штаммам *Bacteroides fragilis* с высокой металлопротеазной активностью (гены металлопротеаз *bft* и *mpII*, глиадин-специфические металлопротеазы) [132, 133].

Bacteroides thetaiotaomicron выявил гены, кодирующие 390 углевод-активных ферментов (CAZymes), в том числе 269 гликозидаз, 87 гликозилтрансфераз, 15 полисахаридлиаз и 19 углевод-эстераз [135]. Геном человека, к примеру, кодирует не более 20 ферментов для переваривания сложных углеводов, таких, например, как сахароза, крахмал, лактоза [136]. Для деградации сложных полисахаридов *Bacteroides thetaiotaomicron* использует специальные мембранные белковые комплексы — Sus-подобные системы (Sus — starch utilization system) [137 – 142]. Наличие таких уникальных мультидоменных Sus-белков может обеспечивать *Bacteroides thetaiotaomicron* определенные конкурентные преимущества перед другими представителями симбиотической микробиоты [143]. Кроме того, муцин-деградирующий *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Faecalibacterium prausnitzii*, одна из основных бутират-продуцирующих бактерий, могут метаболически дополнять друг друга, модулируя слизистый барьер кишечника путем модификации бокаловидных клеток и гликозилирования муцина [144]. Пропионат и ацетат, продуцируемые *Bacteroides thetaiotaomicron*, в качестве сигнальных молекул (через рецепторы свободных жирных кислот GPR43 и GPR41) могут запускать каскад реакций, стимулирующих иммунную систему организма-хозяина и поддерживающих его метаболический гомеостаз, защищая тем самым от развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа и других метаболических расстройств [145].

Во-вторых, *Bacteroides thetaiotaomicron* выступает в качестве мощного регулятора иммунной системы кишечника. В экспериментальных исследованиях *Bacteroides thetaiotaomicron* подавлял экспрессию провоспалительных цитокинов путем индукции экспрессии PPAR-γ и стимуляции экспорта субъединицы RelA NF-κB из ядра [146]. Для взаимодействия с иммунной системой организма-хозяина *Bacteroides thetaiotaomicron*, в отличие от других бактерий, образует на своей поверхности уникальный гексагонально-мозаичный белковый слой, защищающий микроорганизм от комплемент-опосредованного лизиса [147].

В-третьих, *Bacteroides thetaiotaomicron* принимает участие в поддержании колонизационной резистентности, стимулируя продукцию антимикробных пептидов/белков клетками Панета [99]. В экспериментальных условиях *Bacteroides thetaiotaomicron* ингибировал синтез шига-токсина 2 энтерогеморрагической кишечной палочкой (EHEC, *Escherichia coli* O157: H7) [148, 149], а также эффективно подавлял ротавирусную инфекцию (совместно с *Lactobacillus casei*) [150].

Комплекс вышеперечисленных свойств позволяет отнести *Bacteroides thetaiotaomicron* к группе потенциально полезных микроорганизмов, защищающих организм хозяина (по крайней мере, в большинстве случаев) от развития хронического воспаления в кишечнике.

Косвенным подтверждением правильности наших предположений является факт разработки фармацевтической компанией 4DPharma PLC (Лидс, Великобритания) препарата на основе лиофилизата *Bacteroides thetaiotaomicron* в капсулах под торговой маркой Thetanix®, а также инициация в декабре 2015 года рандомизированного клинического исследования по оценке безопасности и переносимости *Bacteroides thetaiotaomicron* у подростков с болезнью Крона, находящихся в клинической ремиссии (фаза 1; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704728>).

С другой стороны, необходимо понимать, что в определенных условиях *Bacteroides thetaiotaomicron* может оказывать неблагоприятное воздействие на организм хозяина. Как уже отмечалось, *Bacteroides thetaiotaomicron*, наряду с другими видами бактериоидов, может вызывать колит у мышей [124]. В экспериментальных исследованиях *Bacteroides thetaiotaomicron* способствовал развитию инфекции *Clostridium difficile* [151], усиливал вирулентность энтерогеморрагической кишечной палочки (ЕНЕС), активируя экспрессию гена вирулентности ЕНЕС через фактор транскрипции Cga, повышал проницаемость кишечного барьера и отягощал течение заболевания у мышей, инфицированных *Citrobacter rodentium* — мышинным патогеном,

гомологичным ЕНЕС [152]. Кроме того, при совместном культивировании *Bacteroides thetaiotaomicron* повышал адгезивные свойства ЕНЕС в отношении кишечного эпителия [153].

Результаты экспериментальных исследований показывают, что неблагоприятные эффекты *Bacteroides thetaiotaomicron*, как и других бактериоидов, могут быть обусловлены повышенной концентрацией янтарной кислоты (сукцината) в толстой кишке, например, в условиях дисбиоза кишечника, связанного с антибиотикотерапией, или при нарушении моторной функции кишечника [151, 152]. При высоком уровне CO₂ в кишечнике бактериоиды могут снижать продукцию пропионата, осуществляемую путем декарбоксилирования сукцината, что также приводит к накоплению последнего [154]. Избыточная концентрация сукцината в кишечнике, в свою очередь, приводит к реализации целого ряда патофизиологических эффектов — от индукции провоспалительного интерлейкина 1β (через транскрипционный фактор 1α, индуцируемый гипоксией [HIF-1α]) до активации экспрессии генов вирулентности условно патогенных и патогенных бактерий (через фактор транскрипции Cga) [55, 152, 155]. Возможно также, что ответственность за неблагоприятное воздействие на организм хозяина могут нести определенные (колитогенные) штаммы *Bacteroides thetaiotaomicron*, характеризующиеся повышенной активностью сульфатаз, необходимых для обеспечения взаимодействия везикул наружной мембраны с иммунными клетками организма хозяина [127].

Бутират-продуцирующие бактерии

Масляная кислота (бутират) является важнейшим метаболитом — продуктом микробной ферментации углеводов в толстой кишке. Наиболее значимые эффекты масляной кислоты — энергетические (бутират — основной источник АТФ для колоноцитов) [156], иммуномодулирующие (модуляция цитокинового и хемокинового ответа; участие в регуляции ядерного фактора активированных Т-клеток (NF-AT); ингибирование транскрипционного фактора NF-κB; ингибирование ключевых медиаторов воспаления в тучных клетках; регуляция экспрессии генов антимикробных пептидов; индукция дифференцировки и стимуляция пролиферации противовоспалительных регуляторных Т-клеток (Treg) кишечника; стимуляция продукции Т-клетками противовоспалительного цитокина ИЛ-10; регуляция функции кишечных макрофагов) [157 – 162] и тесно связанные с ним противовоспалительные (снижение нарушенной проницаемости кишечного барьера и повышение пролиферации и дифференциации нормального эпителия толстой кишки) [163 – 166] и антиканцерогенные эффекты (подавление пролиферации и активация/усиление апоптоза клеток colorectal карциномы) [167 – 169].

Основными производителями масляной кислоты (бутирата) являются строгие (облигатные) анаэробы (Firmicutes), относящиеся к кластеру Clostridia, кластерам IV, XIVa, а также, в меньшей степени, — XIVb и XVI. Бутират-продуцирующие бактерии распределены среди фирмикутов достаточно неравномерно, и даже такие кластеры как IV (груп-

па *Clostridium leptum*) и XIVa (группа *Clostridium coccoides/Eubacterium rectale*) включают в себя как производителей масляной кислоты, так и микроорганизмы, которые бутират не производят [170].

Наиболее значимые виды бутират-продуцирующих бактерий — *Faecalibacterium prausnitzii* (кластер IV), *Eubacterium rectale* и *Roseburia intestinalis* (кластер XIVa) [82, 83, 171, 172]. Исследования последних лет с использованием анализа гена бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы выявили дополнительные виды, участвующие в продукции масляной кислоты, — *Roseburia faecis*, *Eubacterium hallii*, *Anaerostipes coli* SS2/1, *Anaerostipes rhamnosivorans*, *Coprococcus catus* (все из кластеру Clostridia XIVa), *Eubacterium cylindroides* (кластер XVI) [173], *Acidaminococcus* sp. D21 (кластер IX) [174, 175].

Бутират-продуцирующие бактерии могут составлять от 4 до 30% и более от общего числа всех бактерий, населяющих толстую кишку, причем доля одного только вида, *Faecalibacterium prausnitzii*, может достигать 15% [83]. По данным метагеномного анализа в среднем пятая часть всех генов микробиома (19,1%) кодируют белки, связанные с синтезом бутирата [176].

Уменьшение численности бутират-продуцирующих бактерий при воспалительных заболеваниях кишечника, имеющее, по всей видимости, патогенетическое значение, было выявлено во многих исследованиях. Впервые значимое снижение уровня важнейшего представителя этой группы, *Faecalibacterium prausnitzii*, у пациентов с ВЗК было показано в работах французских исследователей [81].

В последующем эти данные были неоднократно подтверждены [42, 115, 118, 177 – 180].

У больных язвенным колитом состав группы *Clostridium leptum*, включающей такие бутират-продуцирующие бактерии, как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Subdoligranulum variabile* и *Anaerotruncus colihominis*, существенно различался в изъязвленных участках слизистой оболочки толстой кишки и участках без изъязвления, причем значимые различия были характерны для язвенного проктита, наиболее частой (54%) локализации заболевания в исследовании [181].

Наряду с *Faecalibacterium prausnitzii*, при ВЗК уменьшается численность и других бутират-продуцирующих бактерий — *Roseburia* spp. (в том числе *Roseburia hominis*), *Agathobacter rectalis* et rel. (ранее *Eubacterium rectale*), *Butyricicoccus* spp., *Clostridium* spp., *Coproccoccus* spp., следствием чего является уменьшение производства масляной кислоты и соответствующее снижение ее концентрации в толстой кишке [43, 51, 118, 120, 179, 182, 183, 184, 185, 186]. Недавно у пациентов с язвенным колитом выявлено значимое снижение уровня связанных со слизистой оболочкой *Butyricicoccus* spp. и существенное уменьшение их активности, отрицательно коррелирующей с экспрессией гена клаудина-1 (CLDN1), белка плотных контактов из семейства клаудинов, отвечающих за целостность кишечного барьера. Бутират, как и пробиотический штамм *Butyricicoccus pullicaecorum*, нормализует патологически повышенный уровень экспрессии CLDN1, связанный с воспалением в толстой кишке, способствуя восстановлению кишечного барьера [187].

Интересно, что у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона параллельно снижается и количество муцин/гликан-деградирующих пропионат-продуцирующих бактерий — *Akkermansia muciniphila* и *Bacteroides thetaiotaomicron*, метаболическое взаимодействие (кроссфидинг) которых с бутират-продуцирующими бактериями позволяет не только поддерживать физиологический уровень масляной кислоты в толстой кишке, но и в целом модулировать слизистый барьер кишечника [43, 144, 188, 189, 190].

Низкий уровень бутират-продуцирующих микроорганизмов и низкие концентрации масляной кислоты в толстой кишке характерны и для других хронических заболеваний кишечника, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК) [191] и колоректальный рак (КРР) [192, 193].

В настоящем исследовании мы не только подтвердили данные других исследователей, показавших существенное снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* при ВЗК, но и впервые выявили статистически значимое уменьшение численности всего пула бутират-продуцирующих бактерий, имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), у пациентов с язвенным колитом.

Уменьшение количества *Faecalibacterium prausnitzii* в фекалиях у пациентов с целиакией, находящихся на безглютеновой диете, выявлено нами впервые. Ранее снижение фекального уровня *Faecalibacterium prausnitzii* было установлено только у детей с целиакией, не получавших безглютеновую диету. Количество *Faecalibacterium prausnitzii* у здоровых детей и детей с целиакией на безглютеновой диете при этом значимо не различалось [194]. Полученные нами данные подтверждают сделанные ранее предположения

о том, что безглютеновая диета не полностью восстанавливает нарушенную микробиоту (первичный дисбиоз, связанный с целиакией), а, возможно, и сама способствует развитию дополнительных нарушений микробиоценоза кишечника (вторичный дисбиоз, связанный с уменьшением потребления пищевых волокон), по крайней мере, у взрослых пациентов. Так, например, итальянские исследователи показали, что безглютеновая диета (не менее 2 лет) не в состоянии полностью восстановить, не только микробиоту у детей, больных целиакией, но и метаболом фекалий и мочи, характеризующийся значимыми изменениями концентраций некоторых КЖК (бутират, пропионат), аминокислот (глутамин и др.) и сложных эфиров (этилацетат, октилацетат) [65]. Испанские исследователи, в свою очередь, продемонстрировали воздействие безглютеновой диеты (в течение 1 месяца) на микробиоту кишечника у здоровых взрослых добровольцев, выражавшееся в снижении уровней не только *Faecalibacterium prausnitzii*, но и *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., а также в увеличении количества *Escherichia coli* и представителей семейства Enterobacteriaceae [59].

Вполне ожидаемым результатом у пациентов с язвенным колитом явилось значимое повышение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, прежде всего, за счет уменьшения численности *Faecalibacterium prausnitzii*. Примечательно, что у больных целиакией это отношение также было повышено. По нашему мнению, изменение соотношения между ключевыми представителями двух важнейших групп анаэробных бактерий с увеличением доли бактероидов и соответственным уменьшением доли противовоспалительной *Faecalibacterium prausnitzii* характеризует таксономический дисбиоз кишечника, связанный с воспалительными процессами в организме человека (дисбиоз провоспалительного типа), а количественное значение этого отношения можно рассматривать в качестве потенциального биомаркера воспаления, локализация которого может быть различной.

С учетом данных, полученных другими исследователями, можно предположить, что круг заболеваний, ассоциированных с дисбиозом провоспалительного типа, не будет ограничиваться исключительно патологией толстой или тонкой кишки (ВЗК, целиакия). Так, например, у 30% пациентов с рассеянным склерозом, аутоиммунным заболеванием, сопровождающимся воспалительными изменениями в центральной нервной системе (ЦНС), дисбиоз также характеризовался увеличением отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* [195]. Отношение *Faecalibacterium prausnitzii* к группе *Bacteroides* (FPrau-to-Bacto — показатель, обратный используемому нами) было значимо снижено у пациентов с высоким содержанием жира в печени. При этом показатель FPrau-to-Bacto отрицательно коррелировал не только с уровнем жира в печени, но и с экспрессией генов, связанных с воспалением в жировой ткани, а также с индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR) [196].

Еще один важный фактор, который может существенно влиять на соотношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* — уровень pH в толстой кишке. Экспериментальные исследования показали, что при снижении pH с 6,9 до 5,5 может происходить

фактическое замещение *Bacteroides* spp. на гораздо менее чувствительные к низким значениям pH штаммы *Faecalibacterium prausnitzii* [197]. Уровень pH в толстой кишке зависит, прежде всего, от уровня бактериальной ферментации полисахаридов пищи и эндогенных углеводов, в процессе которой микробиота толстой кишки вырабатывает КЖК и другие органические кислоты. Продукция микробиотой «кислотных» метаболитов (КЖК, лактат, сукцинат, формиат) и определяемый ею уровень внутрипросветного pH играют ключевую роль в регуляции бактериального роста и разнообразия в толстой кишке, являясь важнейшими элементами механизма обратной связи, поддерживающего гомеостаз микробиоценоза кишечника как саморегулирующейся системы [198]. При нарушении ферментации (диета с низким содержанием пищевых волокон, в том числе безглютеновая диета, лечение антибиотиками и другими лекарственными препаратами, нарушение кишечного транзита, пожилой и старческий возраст, др. причины) уровень pH в толстой кишке повышается, способствуя росту не только некоторых симбионтов (бактероиды), но и патобионтов и патогенных микроорганизмов, таких как *Clostridium difficile*, ЕНЕС, *Salmonella* spp., *Bacillus cereus* и др. [199, 200].

Исследования показывают, что более кислая среда (pH 5,5 – 6,0) ассоциируется с бутирогенной ферментацией, в то время как повышение уровня pH до 6,5 и выше оказывает пропионогенный, ацетогенный и сукциногенный эффекты (прежде всего, за счет бактериоидов, конкурирующих с бутират-продуцирующими бактериями за пищевые субстраты) [197, 201, 202]. Таким образом, увеличение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* может быть связано с повышением уровня pH в толстой кишке, отражая нарушения бактериальной ферментации и метаболизма КЖК, сопровождающиеся уменьшением доли продуцируемой масляной кислоты.

Лактобациллы и бифидобактерии

Если в одних исследованиях выявлено значимое уменьшение численности *Lactobacillus* spp. и представителей семейства Leuconostocaceae, также относящихся к группе *Lactobacillus*, у пациентов с язвенным колитом (как в фекалиях, так и в слизистой оболочке толстой кишки) [118, 183, 190, 208, 209], то в других, напротив, обнаружен рост их количества [113, 114, 178, 210]. Интересно, что увеличение количества лактобацилл в кале (по сравнению с контрольной группой здоровых лиц) наблюдалось и в группе пациентов с обострением ВЗК толстокишечной локализации, включавшей как больных язвенным колитом, так и пациентов с болезнью Крона [41]. Еще в нескольких исследованиях, в том числе и в настоящем исследовании, значимой разницы в уровне лактобацилл между группой пациентов с язвенным колитом и контрольной группой (практически здоровые лица или лица с нормальными результатами колоноскопии) выявлено не было [123, 211, 212].

Можно предположить, что такие противоречивые данные могут быть обусловлены, прежде всего, выраженной гетерогенностью группы *Lactobacillus*, представленной сразу несколькими родами микроорганизмов — *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* и *Weissella*. Стоит подчеркнуть, что, по современ-

Снижение уровня бутират-продуцирующих бактерий с соответствующим уменьшением синтеза масляной кислоты, а также нарушение ее захвата эпителиальными клетками и последующего внутриклеточного окисления, обусловленные воспалительными изменениями в слизистой оболочке кишечника, приводят к развитию энергетического состояния в колоноцитах [185, 203]. Нарушение захвата и окисления бутирата при воспалении связано с уменьшением активности специфического H⁺-связанного белка-транспортера MCT1 (монокарбоксилатный переносчик 1). Сопутствующее повышение активности транспортера глюкозы GLUT1 свидетельствует о том, что воспаление может индуцировать переключение с одного метаболического процесса в эпителиальной клетке (окисление масляной кислоты) на другой (окисление глюкозы). Поскольку масляная кислота обладает способностью повышать экспрессию MCT1 в колоноцитах (через GPR109a-зависимый механизм), уменьшение ее продукции бутират-продуцирующими бактериями усугубляет нарушенные в результате воспаления транспорт и окисление, способствуя еще большему дефициту АТФ в колоноцитах и связанному с энергетическим барьером [203, 204, 205].

Стоит отметить, что инфекция, вызванная энтеропатогенной *Escherichia coli* (ЕПЕС), также может привести к нарушению метаболизма масляной кислоты в колоноцитах, понижая активность MCT1 и ингибируя таким образом транспорт бутирата [206]. Сульфид (сероводород), продуцируемый сульфат- и сульфит-редуцирующими бактериями (*Desulfovibrio piger*, *Bilophila wadsworthia*), в свою очередь, может подавлять β -окисление масляной кислоты, приводя к значимому снижению уровня АТФ в эпителиальных клетках [207].

ним данным, только один род *Lactobacillus* насчитывает более 150 различных видов [213, 214].

Тем не менее, возможная связь лактобацилл с воспалением в кишечнике была подтверждена в нескольких исследованиях. В 2007 году Zhang M. et al. установил, что у пациентов с язвенным колитом состав лактобацилл, связанных со слизистой оболочкой толстой кишки, в изъязвленных участках и участках без изъязвления значимо различается [181]. В 2009 году Fyderik K. et al. показал, что у пациентов с язвенным колитом *Lactobacillus* spp. являлись доминирующей бактериальной группой (90%) в воспаленной слизистой оболочке [210]. Позже, в 2013 году, Vignas L. K. et al. предположили, что при язвенном колите в фазе обострения снижается способность молочнокислых бактерий колонизировать муцин, однако связано ли нарушение адгезивных свойств этих бактерий (например, в результате изменения экспрессии молекул адгезии или же изменения видового/штаммового состава лактобацилл и бифидобактерий) с патогенозом заболевания или, напротив, является следствием воспалительных изменений в слизистой оболочке, до сих пор неясно [209].

Несмотря на то, что некоторые представители лактобацилл обладают определенными противовоспалительными свойствами, например, способ-

ностью секретировать лактоцепин — протеолитический фермент, деградирующий провоспалительные хемокины, такие как IP-10 (*Lactobacillus paracasei* и *Lactobacillus casei*) [215], или серин-треониновый пептид (STp), восстанавливающий нарушенные свойства дендритных клеток толстой кишки при язвенном колите (*Lactobacillus plantarum*) [216], многие из них (в том числе, пробиотические штаммы *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus rhamnosus* GG), напротив, могут усугублять воспалительные изменения в тканях кишечника, полученных от пациентов с ВЗК [217]. Описаны случаи развития сепсиса, вызванного *Lactobacillus rhamnosus*, у пациентки 43 лет с язвенным колитом [218], а также случаи бактериемии у пациентов с тяжелым язвенным колитом, связанные с приемом пробиотиков, содержащих *Lactobacillus rhamnosus* GG, с последующей транслокацией бактерий из кишечника в кровотоки [219, 220].

В экспериментальном исследовании пробиотический штамм *Lactobacillus acidophilus* LA-5 стимулировал продукцию как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ТФР- β [TGF- β], γ -интерферон и ФНО- α) мононуклеарными клетками периферической крови, полученными от пациентов с язвенным колитом, демонстрируя возможность инициировать различные типы иммунного ответа при ВЗК [221].

С нашей точки зрения, необходимы дополнительные исследования, в которых предстоит выяснить, какие именно виды/штаммы лактобацилл связаны с воспалением, а какие обладают действенным противовоспалительным потенциалом. Однако, имеющиеся на сегодняшний день данные дают нам все основания предостеречь от эмпирического применения пробиотиков на основе лактобацилл у больных ВЗК (особенно в острую фазу заболевания) без проведения рандомизированных клинических исследований. Косвенным подтверждением правильности этой рекомендации может служить тот факт, что в мире по состоянию на 2016 год только два пробиотика на основе молочнокислых бактерий доказали клиническую эффективность при язвенном колите. Один из них — мультиштаммовый препарат, содержащий, помимо 4 штаммов лактобацилл, 3 штамма бифидобактерий и 1 штамм *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* (*Streptococcus thermophilus*) (торговые наименования VSL#3[®] и Visbiome[®]), эффективный как в индукции, так и в поддержании ремиссии (<http://usprobioticguide.com>) [222, 223, 224]. Другой — одноштаммовый пробиотик на основе *Lactobacillus rhamnosus* GG, продемонстрировавший в дозе 18×10^9 в день эффективность в поддержании ремиссии у пациентов с язвенным колитом, сопоставимую с эффективностью месалазина в дозе 2,4 г в день [225, 226].

Роль бифидобактерий в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника также остается неясной, хотя и отмечается, что высокая иммуногенность и иммуномодулирующие свойства этих микроорганизмов могут существенно влиять на развитие и течение ВЗК [227]. Уровень бифидобактерий в фекалиях у пациентов с язвенным колитом, как правило, либо понижен по сравнению с контрольной группой [81, 115, 228, 229], либо не отличается от такового у практически здоровых лиц контрольной группы [41, 179, 211]. В нашем исследовании количество бифидобактерий

в кале у пациентов с язвенным колитом значительно не отличалось от такового у здоровых добровольцев.

Уровень *Bifidobacterium* spp. в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите, по результатам большинства исследований, понижен [39, 118, 209, 210, 212]. Тем не менее, в исследовании Wang W. et al. (2014) количество бифидобактерий в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с активным язвенным колитом было значительно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы [178]. В другом исследовании уровень бифидобактерий, связанных со слизистой оболочкой, у больных язвенным колитом превышал таковой у пациентов с болезнью Крона и пациентов контрольной группы, не имеющих ВЗК, однако различия не являлись статистически значимыми [113].

В экспериментальном исследовании на безмикробных мышах с выключенным геном противовоспалительного цитокина ИЛ-10 было продемонстрировано, что *Bifidobacterium animalis*, подвиды и штаммы которого широко используются в самых различных пробиотических продуктах и препаратах, способен вызывать колит и дуоденит с развитием иммунного ответа Th1/Th17 [230]. С другой стороны, на мышинной модели язвенного колита, индуцированного декстраном сульфата натрия, было показано, что назначение пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* BB-02 обеспечивало клиническое улучшение с уменьшением очага поражения и отека слизистой оболочки кишечника, снижением уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA), уменьшением нейтрофильной инфильтрации, снижением уровня хемокина KC/CXCL1 (структурно и функционально аналогичен провоспалительному ИЛ-8) и восстановлением нарушенной кишечной проницаемости [231]. Другой пробиотический штамм, *Bifidobacterium infantis* 35624, был способен увеличить секрецию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и повысить экспрессию Foxp3, транскрипционного фактора регуляторных Т-клеток (Tregs), в клетках периферической крови человека [232]. Пероральный прием *Bifidobacterium infantis* 35624 (1×10^{10} КОЕ) в течение 6 недель позволил добиться снижения уровня С-реактивного белка и концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 в плазме крови у пациентов с язвенным колитом [233].

Пробиотический штамм *Bifidobacterium lactis* BB-12 обладал способностью стимулировать продукцию как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ТФР- β , γ -интерферон и ФНО- α) мононуклеарными клетками периферической крови пациентов с язвенным колитом, однако повышение секреции противовоспалительных ИЛ-10 и ТФР- β доминировало над продукцией ФНО- α и γ -интерферона [221]. Поскольку стимулирующий эффект *Bifidobacterium lactis* BB-12 на регуляторные Т-клетки (Tregs), выключающие воспалительную реакцию, был выражен сильнее, чем аналогичное действие на Т-хелперы (Th), авторы сделали вывод о потенциальных терапевтических возможностях этого штамма при ВЗК [221]. Тем не менее, ранее проведенное рандомизированное клиническое исследование не выявило значимых преимуществ пробиотика на основе штаммов *Lactobacillus acidophilus* La-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 (Probio-Tec AB-25) в поддержании ремиссии у паци-

ентов с левосторонним язвенным колитом по сравнению с плацебо [234].

Более обнадеживающие результаты были получены в японском исследовании, изучавшем возможности пробиотика на основе штамма *Bifidobacterium longum* 536 (BB536) в индукции ремиссии у пациентов с активным язвенным колитом (легкие и среднетяжелые формы). Прием пробиотика в течение 8 недель обеспечивал значимое снижение индекса активности заболевания (UCDAI), эндоскопического индекса Рахмилевича и субпоказателя Мейо по сравнению с плацебо. Клинической ремиссии через 8 недель удалось добиться у 63% пациентов, получающих BB536, по сравнению с 52% больных, получающих плацебо, однако разница была статистически незначимой ($p = 0,395$) [235].

Несмотря на то, что в целом пробиотики обладают хорошим профилем безопасности, в научной литературе описаны случаи бактериемии, вызванной бифидобактериями, в том числе связанной с приемом пробиотиков [236].

Стоит также отметить, что по состоянию на 2016 год единственным пробиотиком на основе бифидобактерий, рекомендованным для клинического применения у пациентов с язвенным колитом (рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации [WGO] и др.), является уже упомянутый мультиштаммовый препарат (торговые наименования VSL#3[®] и Visbiome[®]) [222, 223, 224].

С учетом неоднозначных данных об эффективности и безопасности, как и в ситуации с лактобациллами, назначение больным язвенным колитом пробиотиков, содержащих бифидобактерии, на наш взгляд, также не оправдано без проведения рандомизированных клинических исследований.

У больных целиакией, в том числе у пациентов, находящихся на безглютеновой диете, численность группы *Lactobacillus*, как и уровень *Bifidobacterium* spp., в большинстве исследований были значимо снижены (по сравнению со здоровыми) [61, 63, 237]. При этом у детей с целиакией состав лактобацилл отличался даже большим разнообразием. Такие виды как *Lactobacillus curvatus*, *Leuconostoc mesenteroides* и *Leuconostoc carnosum* были характерны для больных целиакией, в то время как группа *Lactobacillus casei*, включающая *Lactobacillus casei*,

Lactobacillus paracasei, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus zeae*, являлась атрибутом микробиоты здоровых детей. Более высокое видовое разнообразие *Bifidobacterium*, напротив, было характерно для здоровых детей, доминирующим видом бифидобактерий в микробиоте которых был *Bifidobacterium longum*. У пациентов с целиакией разнообразие бифидобактерий, как правило, снижено, причем у больных детей некоторые виды (например, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium dentium*) могут вообще отсутствовать [237]. У детей, больных целиакией, снижался как общий уровень бифидобактерий, так и численность *Bifidobacterium longum* [238]. У пациентов с целиакией (как у взрослых, так и у детей) *Bifidobacterium bifidum* встречался чаще, чем у здоровых, однако у детей данная разница не была значимой [237, 239]. У здоровых детей *Bifidobacterium adolescentis* встречался значимо чаще, чем у больных целиакией [237].

Данные нашего исследования, продемонстрировавшего значимое снижение уровня *Bifidobacterium* spp. у пациентов с целиакией по сравнению как со здоровыми добровольцами, так и с больными язвенным колитом ($p < 0,05$ в обоих случаях), подтверждают результаты, полученные другими исследователями, и могут свидетельствовать о возможной защитной роли некоторых видов бифидобактерий при целиакии. С учетом предварительных данных об эффективности пробиотических штаммов бифидобактерий (например, *Bifidobacterium infantis* NLS) у больных целиакией, проведение рандомизированных клинических исследований пробиотиков на основе бифидобактерий, а также пребиотиков (например, на основе инулина и фруктанов инулинового типа), стимулирующих рост собственных бифидобактерий, представляется вполне оправданным [69, 240].

В отличие от бифидобактерий, пробиотический потенциал некоторых штаммов лактобацилл (относящихся, например, к видам *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus casei*) пока еще только изучается в экспериментальных исследованиях, а перспективы клинического применения пробиотиков на основе лактобацилл при целиакии представляются не вполне ясными [63, 69].

Выводы

- Как при язвенном колите, так и при целиакии, развивается таксономический дисбиоз толстой кишки, общими чертами которого являются снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и повышение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*. Несмотря на то, что характер и направленность причинно-следственных связей между дисбиотическими изменениями и развитием ВЗК и целиакии до настоящего времени не установлена, выявленные изменения микробиоты кишечника (дисбиоз провоспалительного типа), возможно, свойственные целому ряду заболеваний воспалительного характера различной локализации, по крайней мере, должны приниматься во внимание в процессе ведения пациен-

- тов с язвенным колитом и больных целиакией. Количественное значение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* при этом может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера воспаления в кишечнике.
- В настоящем исследовании не только подтверждены данные других исследователей, показавших существенное снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* при ВЗК, но и впервые выявлено статистически значимое уменьшение численности всего пула бутират-продуцирующих бактерий, имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), у пациентов с язвенным колитом. Также впервые установлено уменьшение количества *Faecalibacterium prausnitzii* в фекалиях у паци-

- ентов с целиакией, находящихся на безглютеновой диете. Полученные данные свидетельствуют о более глубоких изменениях микробиоценоза толстой кишки при язвенном колите, затрагивающих целую функциональную группу бутират-продуцирующих бактерий из клостридиальных кластеров IV и XIVa, а также подтверждают целесообразность коррекции возможных метаболических нарушений, связанных, прежде всего, с дефицитом масляной кислоты в кишечнике, при обоих заболеваниях. Восполнение дефицита масляной кислоты может быть реализовано путем назначения препаратов (БАД к пище), содержащих масляную кислоту, например, закофалька, ранее использованного нами для коррекции метаболического дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией [241]. Перспективным направлением представляется также разработка новых пробиотиков на основе безопасных штаммов бутират-продуцирующих бактерий, бутирогенных пребиотиков и метабиотиков, модулирующих метаболическую активность микробиоты кишечника и стимулирующих бактериальную продукцию бутирата [242].
- Впервые полученные данные о возможной связи между отсутствием *Bacteroides thetaiotaomicron*

в кале и язвенным колитом (при неизменном уровне группы *Bacteroides fragilis*) позволяют предположить, что при определенных обстоятельствах *Bacteroides thetaiotaomicron* может играть защитную роль в организме человека, предохраняя его от развития воспалительных заболеваний кишечника.

- Значимое снижение уровня *Bifidobacterium* spp. у пациентов с целиакией может свидетельствовать о потенциальной защитной функции некоторых видов бифидобактерий при этом заболевании. С учетом предварительных данных об эффективности пробиотических штаммов бифидобактерий у больных целиакией, оправдано проведение рандомизированных клинических исследований пробиотиков на основе бифидобактерий, а также пребиотиков, стимулирующих рост собственных бифидобактерий. Особый интерес, с нашей точки зрения, может представлять разработка препаратов (пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков), способствующих метаболическому взаимодействию (по типу кроссфидинга) бифидобактерий и бутират-продуцирующих бактерий. По данным экспериментальных исследований, результатом такого взаимодействия может быть существенное повышение продукции масляной кислоты [243].

Литература

- Lederberg J. Infectious history. Science. 2000 Apr 14;288 (5464):287 – 293.
- Nicholson JK, Holmes E, Lindon JC, Wilson ID. The challenges of modeling mammalian biocomplexity. Nat Biotechnol. 2004 Oct; 22 (10):1268 – 74.
- Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. J Nutr. 2007 Jan; 137 (1 Suppl):259S-266S.
- Rosenberg E, Sharon G, Zilber-Rosenberg I. The hologenome theory of evolution contains Lamarckian aspects within a Darwinian framework. Environ Microbiol. 2009 Dec; 11 (12):2959 – 62.
- Sleator R.D. The human superorganism — of microbes and men. Med Hypotheses. 2010 Feb; 74 (2):214 – 5.
- van Duynhoven J, Vaughan EE, Jacobs DM, Kemperman RA, van Velzen EJ, Gross G, Roger LC, Possemiers S, Smilde AK, Doré J, Westerhuis JA, Van de Wiele T. Metabolic fate of polyphenols in the human superorganism. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4531 – 8.
- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2006 Jun 2;312 (5778):1355 – 9.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010 Mar 4;464 (7285):59 – 65.
- Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, Versalovic J, Young V, Finlay BB. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. Cell Host Microbe. 2012 Nov 15;12 (5):611 – 22. doi: 10.1016/j.chom. 2012.10.012.
- Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiol Rev. 2014 Sep; 38 (5):996 – 1047. doi: 10.1111/1574 – 6976.12075.
- Harmsen HJ, de Goffau MC. The Human Gut Microbiota. Adv Exp Med Biol. 2016;902:95 – 108. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_7.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet. 2003 Feb 8;361 (9356):512 – 9.
- Guarner F. The enteric microbiota. In: Granger DN, Granger J, Morgan & Claypool Life Sciences, eds. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease. USA: Morgan & Clay pool Life Sciences Publishers, 2011: 1 – 77.
- Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. Biologics. 2011;5:71 – 86. doi: 10.2147/BTT. S19099. Epub 2011 Jul 11.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev. 2010 Jul; 90 (3):859 – 904.
- Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. Therap Adv Gastroenterol. 2013 Jul; 6 (4):295 – 308. doi: 10.1177/1756283X13482996.
- Philpott H, Gibson P, Thien F. Irritable bowel syndrome — An inflammatory disease involving mast cells. Asia Pac Allergy. 2011 Apr; 1 (1):36 – 42.
- Clarke G., Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Mol Psychiatry. 2013 Jun; 18 (6):666 – 73.
- Kennedy P.J., Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? World J Gastroenterol. 2014 Oct 21;20 (39):14105 – 25.
- DuPont AW, DuPont HL. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. Nat Rev Gastroenterol Hepa-

- tol. 2011 Aug 16;8 (9):523–31. doi: 10.1038/nrgastro.2011.133.
21. Sartor RB. Gut microbiota: Diet promotes dysbiosis and colitis in susceptible hosts. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct; 9 (10):561–2. doi: 10.1038/nrgastro.2012.157.
22. Quigley EM, Monsour HP. The Gut Microbiota and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2015 Aug; 35 (3):262–9. doi: 10.1055/s-0035–1562946.
23. Keren N, Konikoff FM, Paitan Y, Gabay G, Reshef L, Naftali T, Gophna U. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients. *Environ Microbiol Rep*. 2015 Dec; 7 (6):874–80. doi: 10.1111/1758–2229.12319.
24. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep; 12 (9):497–506. doi: 10.1038/nrgastro.2015.90.
25. Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, Eusebi LH, Iughetti L, Ravaioli F, Scaiola E, Colecchia A, Festi D. Gut Microbiota and Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2016 Jun; 61 (6):1461–72. doi: 10.1007/s10620-015-4020-2.
26. Hering NA, Fromm M, Schulzke JD. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics. *J Physiol*. 2012 Mar 1;590 (Pt 5):1035–44. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224568.
27. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014 May; 14 (5):329–42. doi: 10.1038/nri3661.
28. Круис В., Ситкин С. И. Заживление слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях кишечника: Влияние месалазина и различных механизмов его действия на заживление слизистой оболочки кишечника при язвенном колите. — М.: Форте принт, 2013. — 36 с.
29. Fujita H, Eishi Y, Ishige I, Saitoh K, Takizawa T, Arima T, Koike M. Quantitative analysis of bacterial DNA from *Mycobacteria* spp., *Bacteroides vulgatus*, and *Escherichia coli* in tissue samples from patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2002;37 (7):509–16.
30. Fallone CA, Bitton A. Is IBD caused by a *Helicobacter pylori* infection? *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct; 14 Suppl 2: S37–8. doi: 10.1002/ibd.20552.
31. Lidar M, Langevitz P, Shoenfeld Y. The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection. *Isr Med Assoc J*. 2009 Sep; 11 (9):558–63.
32. Hansen R, Thomson JM, El-Omar EM, Hold GL. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2010 Mar; 45 (3):266–76. doi: 10.1007/s00535-009-0191-y.
33. Timms VJ, Daskalopoulos G, Mitchell HM, Neilan BA. The Association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One*. 2016 Feb 5;11 (2):e0148731. doi: 10.1371/journal.pone.0148731.
34. Пак С. Г., Малов В. А., Горобченко А. Н. Инфекционные болезни: расширяя традиционные представления // Терапевтический архив. — 2003. — Том 75, № 11. — С. 5–10.
35. Friswell M, Campbell B, Rhodes J. The role of bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gut Liver*. 2010 Sep; 4 (3):295–306. doi: 10.5009/gnl.2010.4.3.295.
36. Mann EA, Saeed SA. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Jan; 28 (1):24–9. doi: 10.1097/MOG.0b013e32834c453e.
37. Шкарин В. В., Ковалишена О. В. Вопросы этиологии новых инфекций // Медицина в Кузбассе. — 2013. — Том 12, № 2. — С. 13–21.
38. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev*. 2016 Jun; 29 (1):40–59. doi: 10.1017/S0954422416000019.
39. Macfarlane S, Furrie E, Cummings JH, Macfarlane GT. Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15;38 (12):1690–9.
40. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan; 17 (1):179–84. doi: 10.1002/ibd.21339.
41. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, Thomas G, Barbu V, Humbert L, Despras G, Bridonneau C, Dumetz F, Grill JP, Masliah J, Beaugerie L, Cosnes J, Chazouillères O, Poupon R, Wolf C, Mallet JM, Langella P, Trugnan G, Sokol H, Seksik P. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013 Apr; 62 (4):531–9. doi: 10.1136/gutjnl-2012–302578.
42. Kabeerdoss J, Sankaran V, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. *Clostridium leptum* group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease: a case-control study in India. *BMC Gastroenterol*. 2013 Jan 26;13:20. doi: 10.1186/1471-230X-13–20.
43. Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar; 19 (3):481–8. doi: 10.1097/MIB.0b013e31827fec6d.
44. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014 May; 146 (6):1489–99. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
45. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*. 2015 Jan; 37 (1):47–55. doi: 10.1007/s00281-014-0454-4.
46. Fukata M, Arditi M. The role of pattern recognition receptors in intestinal inflammation. *Mucosal Immunol*. 2013 May; 6 (3):451–63. doi: 10.1038/mi.2013.13.
47. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis — an overview. *J Physiol Pharmacol*. 2009 Dec; 60 Suppl 6:61–71.
48. Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 28;20 (28):9468–75. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9468.
49. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2016 Oct 18. pii: S0016–5085 (16) 35235–0. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.
50. Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — № 12 (124). — С. 6–29.
51. Huda-Faujan N, Abdulamir AS, Fatimah AB, Anas OM, Shuhaimi M, Yazid AM, Loong YY. 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.
52. Selmer T, Andrei PI. p-Hydroxyphenylacetate decarboxylase from *Clostridium difficile*. A novel glycyl radical enzyme catalysing the formation of p-cresol. *Eur J Biochem*. 2001 Mar; 268 (5):1363–72.
53. Marquet P, Duncan SH, Chassard C, Bernalier-Donadille A, Flint HJ. Lactate has the potential to promote hydrogen sulphide formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett*. 2009 Oct; 299 (2):128–34. doi: 10.1111/j.1574–6968.2009.01750.x.
54. Rowan FE, Docherty NG, Coffey JC, O'Connell PR. Sulphate-reducing bacteria and hydrogen sulphide in the

- aetiology of ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2009 Feb; 96 (2):151–8. doi: 10.1002/bjs. 6454.
55. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G, Frezza C, Bernard NJ, Kelly B, Foley NH, Zheng L, Gardet A, Tong Z, Jany SS, Corr SC, Haneklaus M, Caffrey BE, Pierce K, Walmsley S, Beasley FC, Cummins E, Nizet V, Whyte M, Taylor CT, Lin H, Masters SL, Gottlieb E, Kelly VP, Clish C, Auron PE, Xavier RJ, O'Neill LA. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013 Apr 11;496 (7444):238–42. doi: 10.1038/nature11986.
 56. Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я., Орешко Л. С., Жигалова Т. Н. Метаболом сыворотки крови по данным газовой хроматографии — масс-спектрометрии (ГХ-МС) у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2013. — № 12. — С. 44–57.
 57. Sitkin S., Vakhitov T., Tkachenko E., Oreshko L., Zhigalova T. Metabolic dysbiosis concept and its biomarkers in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9 (Suppl 1):S437. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju027.829.
 58. Корниенко Е. А. Роль кишечной микробиоты в развитии целиакии // Медицинский совет. — 2013. — № 1. — С. 44–51.
 59. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr*. 2009 Oct; 102 (8):1154–60. doi: 10.1017/S0007114509371767.
 60. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients*. 2012 Aug; 4 (8):1095–119. doi: 10.3390/nu4081095.
 61. Golfetto L, de Senna FD, Hermes J, Beserra BT, França Fda S, Martinello F. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol*. 2014 Apr-Jun; 51 (2):139–43.
 62. Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я., Орешко Л. С., Жигалова Т. Н., Авалуева Е. Б. Метаболом сыворотки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2014. — Том 6, № 3. — С. 12–22.
 63. Lorenzo Pisarello MJ, Vintiñi EO, González SN, Pagani F, Medina MS. Decrease in lactobacilli in the intestinal microbiota of celiac children with a gluten-free diet, and selection of potentially probiotic strains. *Can J Microbiol*. 2015 Jan; 61 (1):32–7. doi: 10.1139/cjm-2014–0472.
 64. Di Cagno R, Rizzello CG, Gagliardi F, Ricciuti P, Ndagijimana M, Francavilla R, Guerzoni ME, Crecchio C, Gobetti M, De Angelis M. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. *Appl Environ Microbiol*. 2009 Jun; 75 (12):3963–71. doi: 10.1128/AEM. 02793–08.
 65. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, Ndagijimana M, Vernocchi P, Ricciuti P, Gagliardi F, Laghi L, Crecchio C, Guerzoni ME, Gobetti M, Francavilla R. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol*. 2011 Oct 4;11:219. doi: 10.1186/1471-2180-11-219.
 66. Calabrò A, Gralka E, Luchinat C, Saccenti E, Tenori L. A metabolomic perspective on coeliac disease. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:756138. doi: 10.1155/2014/756138.
 67. Sitkin S., Tkachenko E., Oreshko L. Serum metabolome in celiac disease is influenced by gut microbiota // Abstracts of the Falk Symposium 193 «Celiac Disease and Other Small Bowel Disorders» (Amsterdam, The Netherlands, September 5–6, 2014). — 2014. — Poster Abstract 95.
 68. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых / Парфенов А. И., Маев И. В., Баранов А. А., Бакулин И. Г., Сабельникова Е. А., Крумс Л. М., Бельмер С. В., Боровик Т. Э., Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Рославцева Е. А., Корниенко Е. А., Хавкин А. И., Потапов А. С., Ревнова М. О., Мухина Ю. Г., Щербаков П. Л., Федоров Е. Д., Белоусова Е. А., Халиф И. Л., Хомерики С. Г., Ротин Д. Л., Воробьева Н. Г., Пивник А. В., Гудкова Р. Б., Быкова С. В., Чернин В. В., Вохмянина Н. В., Пухликова Т. В., Дегтярев Д. А., Дамулин И. В., Мкртумян А. М., Джулай Г. С., Тетруашвили Н. К., Барановский А. Ю., Назаренко Л. И., Харитонов А. Г., Лоранская И. Д., Яковенко Э. П., Сайфутдинов Р. Г., Ливзан М. А., Абрамов Д. А., Осипенко М. Ф., Орешко Л. С., Ткаченко Е. И., Ситкин С. И., Ефремов Л. И. // Альманах клинической медицины. — 2016; 44 (6): 661–688.
 69. de Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio Mdo C. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jul; 27 (3):482–9. doi: 10.1128/CMR. 00106–13.
 70. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987 Dec 24;317 (26):1625–9. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
 71. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989 Jan 14;298 (6666):82–6.
 72. Голофеевский В. Ю., Герасимова А. В., Ситкин С. И., Асанин Ю. Ю. Индекс Масевича: новый подход к оценке клинко-эндоскопической активности язвенного колита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2004. — № 1. — С. 14–15.
 73. Орешко Л. С. Исторические и клинические аспекты целиакии. — СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2011. — 108 с.
 74. Парфенов А. И. Глютенчувствительная целиакия — мультидисциплинарная патология человека // Верхневолжский медицинский журнал. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 42–48.
 75. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Ситкин С. И., Карпов А. А., Немцов В. И., Осипенко М. Ф., Радченко В. Г., Федоров Е. Д., Медведева О. И., Селиверстов П. В., Соловьева Е. А., Шабанова А. А., Журавлева М. С. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — № 5 (117). — С. 3–12.
 76. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007 May; 56 (5):661–7. doi: 10.1136/gut. 2006.100164.
 77. Smith B, Li N, Andersen AS, Slotved HC, Krogfelt KA. Optimising bacterial DNA extraction from faecal samples: comparison of three methods. *Open Microbiol J*. 2011;5:14–7. doi: 10.2174/1874285801105010014.
 78. Liu C, Song Y, McTeague M, Vu AW, Wexler H, Finegold SM. Rapid identification of the species of the *Bacteroides fragilis* group by multiplex PCR assays using group- and species-specific primers. *FEMS Microbiol Lett*. 2003 May 16;222 (1):9–16.
 79. Rinttilä T, Kassinen A, Malinen E, Krogus L, Palva A. Development of an extensive set of 16S rDNA-targeted primers for quantification of pathogenic and indigenous bacteria in faecal samples by real-time PCR. *J Appl Microbiol*. 2004;97 (6):1166–77. doi: 10.1111/j. 1365–2672.2004.02409.x.
 80. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota

- in early infancy. *Pediatrics*. 2006 Aug; 118 (2):511–21. doi: 10.1542/peds. 2005–2824.
81. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugier L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Aug; 15 (8):1183–9. doi: 10.1002/ibd. 20903.
82. Louis P, Flint HJ. Development of a semiquantitative degenerate real-time pcr-based assay for estimation of numbers of butyryl-coenzyme A (CoA) CoA transferase genes in complex bacterial samples. *Appl Environ Microbiol*. 2007 Mar; 73 (6):2009–12. doi: 10.1128/AEM. 02561–06.
83. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009 May; 294 (1):1–8. doi: 10.1111/j. 1574–6968.2009.01514.x.
84. Гржибовский А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // *Экология человека*. — 2008. — № 1. — С. 52–58.
85. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — М.: Практическая медицина, 2014. — 287 с.
86. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина. — 1973. — 141 с.
87. Гржибовский А. М. Анализ количественных данных для двух независимых групп // *Экология человека*. — 2008. — № 2. — С. 54–61.
88. Наследов А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных. — СПб.: Питер, 2011. — 400 с.
89. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 Jun 10;308 (5728):1635–8. doi: 10.1126/science. 1110591.
90. Hong PY, Wu JH, Liu WT. Relative abundance of *Bacteroides* spp. in stools and wastewaters as determined by hierarchical oligonucleotide primer extension. *Appl Environ Microbiol*. 2008 May; 74 (9):2882–93. doi: 10.1128/AEM. 02568–07.
91. Sakamoto M, Benno Y. Reclassification of *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides goldsteinii* and *Bacteroides merdae* as *Parabacteroides distasonis* gen. nov., comb. nov., *Parabacteroides goldsteinii* comb. nov. and *Parabacteroides merdae* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006 Jul; 56 (Pt 7):1599–605. doi: 10.1099/ijs. 0.64192–0.
92. Nakanishi H, Shoji H, Ohmori T, Hara M, Takada A, Adachi N, Saito K. Identification of feces by detection of *Bacteroides* genes. *Forensic Sci Int Genet*. 2013 Jan; 7 (1):176–9. doi: 10.1016/j. fsigen. 2012.09.006.
93. Kabiri L, Alum A, Rock C, McLain JE, Abbaszadegan M. Isolation of *Bacteroides* from fish and human fecal samples for identification of unique molecular markers. *Can J Microbiol*. 2013 Dec; 59 (12):771–7. doi: 10.1139/cjm-2013–0518.
94. Ткаченко Е. И. Питание, эндоэкология человека, здоровье, болезни. Современный взгляд на проблему их взаимосвязей // *Терапевтический архив*. — 2004. — Т. 76, № 2. — С. 67–71.
95. Вахитов Т. Я., Ситкин С. И. Концепция суперорганизма в биологии и медицине // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2014. — № 7 (107). — С. 72–85.
96. Heinken A, Sahoo S, Fleming RM, Thiele I. Systems-level characterization of a host-microbe metabolic symbiosis in the mammalian gut. *Gut Microbes*. 2013 Jan-Feb; 4 (1):28–40. doi: 10.4161/gmic. 22370.
97. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104 (34):13780–5. doi: 10.1073/pnas. 0706625104.
98. Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2010 Jan 1;15:25–34.
99. Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JL. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol*. 2003 Mar; 4 (3):269–73. doi: 10.1038/ni888.
100. Narimani T, Douraghi M, Owlia P, Rastegar A, Esghaei M, Nasr B, Talebi M. Heterogeneity in resistant fecal *Bacteroides fragilis* group collected from healthy people. *Microb Pathog*. 2016 Jun; 95:1–6. doi: 10.1016/j. micpath. 2016.02.017.
101. Wexler HM. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct; 20 (4):593–621. doi: 10.1128/CMR. 00008–07.
102. Helplingstine CJ, Hentges DJ, Campbell BJ, Butt J, Barrett JT. Antibodies detectable by counterimmunoelectrophoresis against *Bacteroides* antigens in serum of patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol*. 1979 Mar; 9 (3):373–8.
103. Bamba T, Matsuda H, Endo M, Fujiyama Y. The pathogenic role of *Bacteroides vulgatus* in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 1995 Nov; 30 Suppl 8:45–7.
104. Saitoh S, Noda S, Aiba Y, Takagi A, Sakamoto M, Benno Y, Koga Y. *Bacteroides ovatus* as the predominant commensal intestinal microbe causing a systemic antibody response in inflammatory bowel disease. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 Jan; 9 (1):54–9.
105. Iltanen S, Tervo L, Halttunen T, Wei B, Braun J, Rantala I, Honkanen T, Kronenberg M, Cheroutre H, Turovskaya O, Autio V, Ashorn M. Elevated serum anti-I2 and anti-OmpW antibody levels in children with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 May; 12 (5):389–94. doi: 10.1097/01. MIB. 0000218765.84087.42.
106. Frehn L, Jansen A, Bennek E, Mandic AD, Temizel I, Tischendorf S, Verdier J, Tacke F, Streetz K, Trautwein C, Sellge G. Distinct patterns of IgG and IgA against food and microbial antigens in serum and feces of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One*. 2014 Sep 12;9 (9):e106750. doi: 10.1371/journal. pone. 0106750.
107. Tvede M, Bondesen S, Nielsen OH, Rasmussen SN. Serum antibodies to *Bacteroides* species in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1983 Sep; 18 (6):783–9.
108. Campieri M, Gionchetti P. Bacteria as the cause of ulcerative colitis. *Gut*. 2001 Jan; 48 (1):132–5.
109. Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, Ashorn M, Välineva T, Wei B, Braun J, Rantala I, Luukkaala T, Iltanen S. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Feb; 15 (2):199–205. doi: 10.1002/ibd. 20535.
110. Sydora BC, Tavernini MM, Doyle JS, Fedorak RN. Association with selected bacteria does not cause enterocolitis in IL-10 gene-deficient mice despite a systemic immune response. *Dig Dis Sci*. 2005 May; 50 (5):905–13.
111. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol*. 2005 Jul; 43 (7):3380–9. doi: 10.1128/JCM. 43.7.3380–3389.2005.
112. Lucke K, Miehlke S, Jacobs E, Schuppler M. Prevalence of *Bacteroides* and *Prevotella* spp. in ulcerative colitis. *J Med Microbiol*. 2006 May; 55 (Pt 5):617–24. doi: 10.1099/jmm. 0.46198–0.

113. Kabeerdoss J, Jayakanthan P, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. Alterations of mucosal microbiota in the colon of patients with inflammatory bowel disease revealed by real time polymerase chain reaction amplification of 16S ribosomal ribonucleic acid. *Indian J Med Res.* 2015 Jul; 142 (1):23 – 32. doi: 10.4103/0971 – 5916.162091.
114. Zhang T, Chen Y, Wang Z, Zhou Y, Zhang S, Wang P, Xie S, Jiang B. [Changes of fecal flora and its correlation with inflammatory indicators in patients with inflammatory bowel disease]. [Article in Chinese] *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2013 Oct; 33 (10):1474 – 7.
115. Yao P, Cui M, Wang H, Gao H, Wang L, Yang T, Cheng Y. Quantitative Analysis of Intestinal Flora of Uyghur and Han Ethnic Chinese Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:9186232. doi: 10.1155/2016/9186232.
116. Jansson J, Willing B, Lucio M, Fekete A, Dicksved J, Halfvarson J, Tysk C, Schmitt-Kopplin P. Metabolomics reveals metabolic biomarkers of Crohn's disease. *PLoS One.* 2009 Jul 28;4 (7):e6386. doi: 10.1371/journal.pone.0006386.
117. Conte MP, Schippa S, Zamboni I, Penta M, Chiarini F, Seganti L, Osborn J, Falconieri P, Borrelli O, Cucchiara S. Gut-associated bacterial microbiota in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2006 Dec; 55 (12):1760 – 7. doi: 10.1136/gut.2005.078824.
118. Fite A, Macfarlane S, Furrie E, Bahrami B, Cummings JH, Steinke DT, Macfarlane GT. Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol.* 2013 Mar; 51 (3):849 – 56. doi: 10.1128/JCM.02574 – 12.
119. Takaishi H, Matsuki T, Nakazawa A, Takada T, Kado S, Asahara T, Kamada N, Sakuraba A, Yajima T, Higuchi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Nomoto K, Tanaka R, Hibi T. Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol.* 2008 Jul; 298 (5-6):463 – 72. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.07.016.
120. Nemoto H, Kataoka K, Ishikawa H, Ikata K, Arimochi H, Iwasaki T, Ohnishi Y, Kuwahara T, Yasutomo K. Reduced diversity and imbalance of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Nov; 57 (11):2955 – 64. doi: 10.1007/s10620-012-2236-y.
121. Noor SO, Ridgway K, Scovell L, Kemsley EK, Lund EK, Jamieson C, Johnson IT, Narbad A. Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. *BMC Gastroenterol.* 2010 Nov 12;10:134. doi: 10.1186/1471-230X-10 – 134.
122. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Cierniejewska E, Dzankovic S, Frøyland C, Nestestog R, Engstrand L, Munkholm P, Nielsen OH, Rogler G, Simrén M, Öhman L, Vatn MH, Rudi K. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul; 42 (1):71 – 83. doi: 10.1111/apt.13236.
123. Thorkildsen LT, Nwosu FC, Avershina E, Rikanek P, Perminow G, Brackmann S, Vatn MH, Rudi K. Dominant fecal microbiota in newly diagnosed untreated inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:636785. doi: 10.1155/2013/636785.
124. Bloom SM, Bijanki VN, Nava GM, Sun L, Malvin NP, Donermeyer DL, Dunne WM Jr, Allen PM, Stappenbeck TS. Commensal *Bacteroides* species induce colitis in host-genotype-specific fashion in a mouse model of inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe.* 2011 May 19;9 (5):390 – 403. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.009.
125. Ohkusa T, Yoshida T, Sato N, Watanabe S, Tajiri H, Okayasu I. Commensal bacteria can enter colonic epithelial cells and induce proinflammatory cytokine secretion: a possible pathogenic mechanism of ulcerative colitis. *J Med Microbiol.* 2009 May; 58 (Pt 5):535 – 45. doi: 10.1099/jmm.0.005801 – 0.
126. Sato K, Kumita W, Ode T, Ichinose S, Ando A, Fujiyama Y, Chida T, Okamura N. OmpA variants affecting the adherence of ulcerative colitis-derived *Bacteroides vulgatus*. *J Med Dent Sci.* 2010 Mar; 57 (1):55 – 64.
127. Hickey CA, Kuhn KA, Donermeyer DL, Porter NT, Jin C, Cameron EA, Jung H, Kaiko GE, Wegorzewska M, Malvin NP, Glowacki RW, Hansson GC, Allen PM, Martens EC, Stappenbeck TS. Colitogenic *Bacteroides* thetaiotaomicron Antigens Access Host Immune Cells in a Sulfatase-Dependent Manner via Outer Membrane Vesicles. *Cell Host Microbe.* 2015 May 13;17 (5):672 – 80. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.002.
128. Rhee KJ, Wu S, Wu X, Huso DL, Karim B, Franco AA, Rabizadeh S, Golub JE, Mathews LE, Shin J, Sartor RB, Golenbock D, Hamad AR, Gan CM, Housseau F, Sears CL. Induction of persistent colitis by a human commensal, enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, in wild-type C57BL/6 mice. *Infect Immun.* 2009 Apr; 77 (4):1708 – 18. doi: 10.1128/IAI.00814 – 08.
129. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 2008 May 29;453 (7195):620 – 5. doi: 10.1038/nature07008.
130. Waidmann M, Bechtold O, Frick JS, Lehr HA, Schubert S, Dobrindt U, Loeffler J, Bohn E, Autenrieth IB. *Bacteroides vulgatus* protects against *Escherichia coli*-induced colitis in gnotobiotic interleukin-2-deficient mice. *Gastroenterology.* 2003 Jul; 125 (1):162 – 77.
131. Hudcovic T, Kozáková H, Kolínská J, Štěpánková R, Hrnčíř T, Tlaskalová-Hogenová H. Monocolonization with *Bacteroides ovatus* protects immunodeficient SCID mice from mortality in chronic intestinal inflammation caused by long-lasting dextran sodium sulfate treatment. *Physiol Res.* 2009;58 (1):101 – 10.
132. Sánchez E, De Palma G, Capilla A, Nova E, Pozo T, Castillejo G, Varea V, Marcos A, Garrote JA, Polanco I, López A, Ribes-Koninckx C, García-Novo MD, Calvo C, Ortigosa L, Palau F, Sanz Y. Influence of environmental and genetic factors linked to celiac disease risk on infant gut colonization by *Bacteroides* species. *Appl Environ Microbiol.* 2011 Aug; 77 (15):5316 – 23. doi: 10.1128/AEM.00365 – 11.
133. Sánchez E, Laparra JM, Sanz Y. Discerning the role of *Bacteroides fragilis* in celiac disease pathogenesis. *Appl Environ Microbiol.* 2012 Sep; 78 (18):6507 – 15. doi: 10.1128/AEM.00563 – 12.
134. Hoffmann KM, Deutschmann A, Weitzer C, Joainig M, Zechner E, Högenauer C, Hauer AC. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis caused by cytotoxin-producing *Klebsiella oxytoca*. *Pediatrics.* 2010 Apr; 125 (4):e960 – 3. doi: 10.1542/peds.2009 – 1751.
135. Ravcheev DA, Godzik A, Osterman AL, Rodionov DA. Polysaccharides utilization in human gut bacterium *Bacteroides thetaiotaomicron*: comparative genomics reconstruction of metabolic and regulatory networks. *BMC Genomics.* 2013 Dec 12;14:873. doi: 10.1186/1471-2164-14-873.
136. Cantarel BL, Lombard V, Henrissat B. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS One.* 2012;7 (6):e28742. doi: 10.1371/journal.pone.0028742.
137. Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI. A genomic view of the human-*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis. *Science.* 2003 Mar 28;299 (5615):2074 – 6. doi: 10.1126/science.1080029.

138. Martens EC, Koropatkin NM, Smith TJ, Gordon JI. Complex glycan catabolism by the human gut microbiota: the Bacteroidetes Sus-like paradigm. *J Biol Chem*. 2009 Sep 11;284 (37):24673–7. doi: 10.1074/jbc. R109.022848.
139. Martens EC, Lowe EC, Chiang H, Pudlo NA, Wu M, McNulty NP, Abbott DW, Henrissat B, Gilbert HJ, Bolam DN, Gordon JI. Recognition and degradation of plant cell wall polysaccharides by two human gut symbionts. *PLoS Biol*. 2011 Dec; 9 (12):e1001221. doi: 10.1371/journal.pbio. 1001221.
140. Bolam DN, Koropatkin NM. Glycan recognition by the Bacteroidetes Sus-like systems. *Curr Opin Struct Biol*. 2012 Oct; 22 (5):563–9. doi: 10.1016/j. sbi. 2012.06.006.
141. Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Apr 11;10 (5):323–35. doi: 10.1038/nrmicro2746.
142. Ulmer JE, Vilén EM, Namburi RB, Benjdia A, Benteau J, Malleron A, Bonnaffé D, Driguez PA, Descroix K, Lassalle G, Le Narvor C, Sandström C, Spillmann D, Berteau O. Characterization of glycosaminoglycan (GAG) sulfatases from the human gut symbiont Bacteroides thetaiotaomicron reveals the first GAG-specific bacterial endosulfatase. *J Biol Chem*. 2014 Aug 29;289 (35):24289–303. doi: 10.1074/jbc. M114.573303.
143. Cameron EA, Kwiatkowski KJ, Lee BH, Hamaker BR, Koropatkin NM, Martens EC. Multifunctional nutrient-binding proteins adapt human symbiotic bacteria for glycan competition in the gut by separately promoting enhanced sensing and catalysis. *MBio*. 2014 Sep 9;5 (5):e01441–14. doi: 10.1128/mBio. 01441–14.
144. Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe-Masselot C, Langella P, Thomas M. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol*. 2013 May 21;11:61. doi: 10.1186/1741-7007-11-61.
145. Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients*. 2016 Apr 6;8 (4):202. doi: 10.3390/nu8040202.
146. Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Pettersson S, Conway S. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat Immunol*. 2004 Jan; 5 (1):104–12. doi: 10.1038/ni1018.
147. Taketani M, Donia MS, Jacobson AN, Lambris JD, Fischbach MA. A Phase-Variable Surface Layer from the Gut Symbiont Bacteroides thetaiotaomicron. *MBio*. 2015 Sep 29;6 (5):e01339–15. doi: 10.1128/mBio. 01339–15.
148. de Sablet T, Chassard C, Bernalier-Donadille A, Vareille M, Gobert AP, Martin C. Human microbiota-secreted factors inhibit shiga toxin synthesis by enterohemorrhagic Escherichia coli O157: H7. *Infect Immun*. 2009 Feb; 77 (2):783–90. doi: 10.1128/IAI. 01048–08.
149. Cordonnier C, Le Bihan G, Emond-Rheault JG, Garrivier A, Harel J, Jubelin G. Vitamin B12 Uptake by the Gut Commensal Bacteria Bacteroides thetaiotaomicron Limits the Production of Shiga Toxin by Enterohemorrhagic Escherichia coli. *Toxins (Basel)*. 2016 Jan 5;8 (1). pii: E14. doi: 10.3390/toxins8010014.
150. Varyukhina S, Freitas M, Bardin S, Robillard E, Tavan E, Sapin C, Grill JP, Trugnan G. Glycan-modifying bacteria-derived soluble factors from Bacteroides thetaiotaomicron and Lactobacillus casei inhibit rotavirus infection in human intestinal cells. *Microbes Infect*. 2012 Mar; 14 (3):273–8. doi: 10.1016/j. micinf. 2011.10.007.
151. Ferreyra JA, Wu KJ, Hryckowian AJ, Bouley DM, Weimer BC, Sonnenburg JL. Gut microbiota-produced succinate promotes C. difficile infection after antibiotic treatment or motility disturbance. *Cell Host Microbe*. 2014 Dec 10;16 (6):770–7. doi: 10.1016/j. chom. 2014.11.003.
152. Curtis MM, Hu Z, Klimko C, Narayanan S, Deberardinis R, Sperandio V. The Gut Commensal Bacteroides thetaiotaomicron Exacerbates Enteric Infection through Modification of the Metabolic Landscape. *Cell Host Microbe*. 2014 Dec 10;16 (6):759–69. doi: 10.1016/j. chom. 2014.11.005.
153. Iversen H, Lindbäck T, L'Abée-Lund TM, Roos N, Aspholm M, Stenfors Arnesen L. The gut bacterium Bacteroides thetaiotaomicron influences the virulence potential of the enterohemorrhagic Escherichia coli O103: H25. *PLoS One*. 2015 Feb 26;10 (2):e0118140. doi: 10.1371/journal. pone. 0118140.
154. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*. 2003 Feb; 62 (1):67–72. doi: 10.1079/PNS2002207.
155. Mills E, O'Neill LA. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol*. 2014 May; 24 (5):313–20. doi: 10.1016/j. tcb. 2013.11.008.
156. Wang A, Si H, Liu D, Jiang H. Butyrate activates the cAMP-protein kinase A-cAMP response element-binding protein signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2012 Jan; 142 (1):1–6. doi: 10.3945/jn. 111.148155.
157. Diakos C, Prieschl EE, Säemann M, Novotny V, Böhmig G, Csonga R, Baumrucker T, Zlabinger GJ. Novel mode of interference with nuclear factor of activated T-cells regulation in T-cells by the bacterial metabolite n-butyrate. *J Biol Chem*. 2002 Jul 5;277 (27):24243–51. doi: 10.1074/jbc. M200191200.
158. Diakos C, Prieschl EE, Säemann MD, Böhmig GA, Csonga R, Sobanov Y, Baumrucker T, Zlabinger GJ. n-Butyrate inhibits Jun NH (2) — terminal kinase activation and cytokine transcription in mast cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Oct 20;349 (2):863–8. doi: 10.1016/j. bbrc. 2006.08.117.
159. Campbell Y, Fantacone ML, Gombart AF. Regulation of antimicrobial peptide gene expression by nutrients and by-products of microbial metabolism. *Eur J Nutr*. 2012 Dec; 51 (8):899–907. doi: 10.1007/s00394-012-0415-4.
160. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikly S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013 Dec 19;504 (7480):451–5. doi: 10.1038/nature12726.
161. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Fukuda NN, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Lockett T, Clarke JM, Topping DL, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013 Dec 19;504 (7480):446–50. doi: 10.1038/nature12721.
162. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Feb 11;111 (6):2247–52. doi: 10.1073/pnas. 1322269111.
163. Tamura K, Yamamura M, Satomi M. Effect of butyrate on colonic mucosa. *JJPEN: Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1995 17:481–4.
164. Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, Ferrier L, Bonnet C, Blottière HM, Galmiche JP. Butyrate inhibits inflammatory

- responses through NF κ B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut*. 2000 Sep; 47 (3):397–403.
165. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009 Sep; 139 (9):1619–25. doi: 10.3945/jn. 109.104638.
 166. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem*. 2011 Sep; 22 (9):849–55. doi: 10.1016/j. jnubio. 2010.07.009.
 167. Lührs H, Kudlich T, Neumann M, Schaubert J, Melcher R, Gostner A, Scheppach W, Menzel TP. Butyrate-enhanced TNF α -induced apoptosis is associated with inhibition of NF- κ B. *Anticancer Res*. 2002 May-Jun; 22 (3):1561–8.
 168. Scharlau D, Borowicki A, Habermann N, Hofmann T, Klenow S, Miene C, Munjal U, Stein K, Gleit M. Mechanisms of primary cancer prevention by butyrate and other products formed during gut flora-mediated fermentation of dietary fibre. *Mutat Res*. 2009 Jul-Aug; 682 (1):39–53. doi: 10.1016/j. mrrev. 2009.04.001.
 169. Lazarova DL, Chiaro C, Bordonaro M. Butyrate induced changes in Wnt-signaling specific gene expression in colorectal cancer cells. *BMC Res Notes*. 2014 Apr 9;7:226. doi: 10.1186/1756-0500-7-226.
 170. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett*. 2002 Dec 17;217 (2):133–9.
 171. Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, Duncan SH, Stewart CS, Henderson C, Flint HJ. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 2000 Apr; 66 (4):1654–61.
 172. Duncan SH, Barcenilla A, Stewart CS, Pryde SE, Flint HJ. Acetate utilization and butyryl coenzyme A (CoA):acetate-CoA transferase in butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *Appl Environ Microbiol*. 2002 Oct; 68 (10):5186–90.
 173. Louis P, Young P, Holtrop G, Flint HJ. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene. *Environ Microbiol*. 2010 Feb; 12 (2):304–14. doi: 10.1111/j. 1462–2920.2009.02066.x.
 174. Vital M, Penton CR, Wang Q, Young VB, Antonopoulos DA, Sogin ML, Morrison HG, Raffals L, Chang EB, Huffnagle GB, Schmidt TM, Cole JR, Tiedje JM. A gene-targeted approach to investigate the intestinal butyrate-producing bacterial community. *Microbiome*. 2013 Mar 4;1 (1):8. doi: 10.1186/2049-2618-1-8.
 175. Bui TP, de Vos WM, Plugge CM. *Anaerostipes rhamnivorans* sp. nov., a human intestinal, butyrate-forming bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2014 Mar; 64 (Pt 3):787–93. doi: 10.1099/ijs. 0.055061–0.
 176. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta) genomic data. *MBio*. 2014 Apr 22;5 (2):e00889. doi: 10.1128/mBio. 00889–14.
 177. Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejón A, Borrueal N, Casellas F, Guarner F, Antolin M. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jul; 38 (2):151–61. doi: 10.1111/ apt. 12365.
 178. 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.
 179. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014 Aug; 63 (8):1275–83. doi: 10.1136/gutjnl-2013–304833.
 180. Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:872725. doi: 10.1155/2014/872725.
 181. Zhang M, Liu B, Zhang Y, Wei H, Lei Y, Zhao L. Structural shifts of mucosa-associated lactobacilli and *Clostridium leptum* subgroup in patients with ulcerative colitis. *J Clin Microbiol*. 2007 Feb; 45 (2):496–500. doi: 10.1128/JCM. 01720–06.
 182. Vermeiren J, Van den Abbeele P, Laukens D, Vigsnaes LK, De Vos M, Boon N, Van de Wiele T. Decreased colonization of fecal *Clostridium coccoides*/*Eubacterium rectale* species from ulcerative colitis patients in an in vitro dynamic gut model with mucin environment. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012 Mar; 79 (3):685–96. doi: 10.1111/j. 1574–6941.2011.01252.x.
 183. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012 Apr 16;13 (9):R79. doi: 10.1186/gb-2012-13-9-r79.
 184. Eeckhaut V, Machiels K, Perrier C, Romero C, Maes S, Flahou B, Stepe M, Haesebrouck F, Sas B, Ducatelle R, Vermeire S, Van Immerseel F. *Butyricicoccus pullicaecorum* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Dec; 62 (12):1745–52. doi: 10.1136/gutjnl-2012–303611.
 185. Kumari R, Ahuja V, Paul J. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India. *World J Gastroenterol*. 2013 Jun 14;19 (22):3404–14. doi: 10.3748/wjg. v19.i22.3404.
 186. Chen L, Wang W, Zhou R, Ng SC, 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.
 187. Devriese S, Eeckhaut V, Geirnaert A, Van den Bossche L, Hindryckx P, Van de Wiele T, Van Immerseel F, Ducatelle R, De Vos M, Laukens D. Reduced mucosa-associated *Butyricicoccus* activity in patients with ulcerative colitis correlates with aberrant claudin-1 expression. *J Crohns Colitis*. 2016 Aug 1. pii: jjw142. doi: 10.1093/ecco-jcc/ jjw142.
 188. Mahowald MA, Rey FE, Seedorf H, Turnbaugh PJ, Fulton RS, Wollam A, Shah N, Wang C, Magrini V, Wilson RK, Cantarel BL, Coutinho PM, Henrissat B, Crock LW, Russell A, Verberkmoes NC, Hettich RL, Gordon JI. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Apr 7;106 (14):5859–64. doi: 10.1073/pnas. 0901529106.
 189. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, McGuckin MA, Florin TH. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov; 105 (11):2420–8. doi: 10.1038/ajg. 2010.281.
 190. Vigsnaes LK, Brynkvog J, Steenholdt C, Wilcks A, Licht TR. Gram-negative bacteria account for main differences between faecal microbiota from patients with ulcerative

- colitis and healthy controls. *Benef Microbes*. 2012 Dec 1;3 (4):287–97. doi: 10.3920/BM2012.0018.
191. König J, Brummer RJ. Alteration of the intestinal microbiota as a cause of and a potential therapeutic option in irritable bowel syndrome. *Benef Microbes*. 2014 Sep; 5 (3):247–61. doi: 10.3920/BM2013.0033.
 192. Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, Jia W, Cai S, Zhao L. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J*. 2012 Feb; 6 (2):320–9. doi: 10.1038/ismej.2011.109.
 193. Weir TL, Manter DK, Sheflin AM, Barnett BA, Heuberger AL, Ryan EP. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. *PLoS One*. 2013 Aug 6;8 (8):e70803. doi: 10.1371/journal.pone.0070803.
 194. De Palma G, Nadal I, Medina M, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC Microbiol*. 2010 Feb 24;10:63. doi: 10.1186/1471-2180-10-63.
 195. Абдурасулова И. Н., Тарасова Е. А., Ермоленко Е. И., Елисеев А. В., Мацулевич А. В., Бисага Г. Н., Скулябин Д. И., Суворов А. Н., Клименко В. М. При рас-сеянном склерозе изменяется качественный и ко-личественный состав микробиоты кишечника // Медицинский академический журнал. — 2015. — Том 15, № 3. — С. 55–67.
 196. Munukka E, Pekkala S, Wiklund P, Rasool O, Borra R, Kong L, Ojanen X, Cheng SM, Roos C, Tuomela S, Alen M, Lahesmaa R, Cheng S. Gut-adipose tissue axis in hepatic fat accumulation in humans. *J Hepatol*. 2014 Jul; 61 (1):132–8. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.020.
 197. Chung WS, Walker AW, Louis P, Parkhill J, Vermeiren J, Bosscher D, Duncan SH, Flint HJ. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC Biol*. 2016 Jan 11;14:3. doi: 10.1186/s12915-015-0224-3.
 198. Kettle H, Donnelly R, Flint HJ, Marion G. pH feed-back and phenotypic diversity within bacterial functional groups of the human gut. *J Theor Biol*. 2014 Feb 7;342:62–9. doi: 10.1016/j.jtbi.2013.10.015.
 199. Shin R, Suzuki M, Morishita Y. Influence of intestinal anaerobes and organic acids on the growth of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7. *J Med Microbiol*. 2002 Mar; 51 (3):201–6. doi: 10.1099/0022-1317-51-3-201.
 200. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*. 2013 Jul; 14 (7):685–90. doi: 10.1038/ni.2608.
 201. Walker AW, Duncan SH, McWilliam Leitch EC, Child MW, Flint HJ. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl Environ Microbiol*. 2005 Jul; 71 (7):3692–700. doi: 10.1128/AEM.71.7.3692–3700.2005.
 202. Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2009 Aug; 11 (8):2112–22. doi: 10.1111/j.1462–2920.2009.01931.x.
 203. Boesmans L, Ramakers M, Arijis I, Windey K, Vanhove W, Schuit F, Rutgeerts P, Verbeke K, De Preter V. Inflammation-Induced Downregulation of Butyrate Uptake and Oxidation Is Not Caused by a Reduced Gene Expression. *J Cell Physiol*. 2015 Feb; 230 (2):418–26. doi: 10.1002/jcp.24725.
 204. DeMeo MT, Mutlu EA, Keshavarzian A, Tobin MC. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Apr; 34 (4):385–96.
 205. Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Apr; 16 (4):684–95. doi: 10.1002/ibd.21108.
 206. Kumar A, Alrefai WA, Borthakur A, Dudeja PK. *Lactobacillus acidophilus* counteracts enteropathogenic *E. coli*-induced inhibition of butyrate uptake in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Oct 1;309 (7):G602–7. doi: 10.1152/ajpgi.00186.2015.
 207. Hulin SJ, Singh S, Chapman MA, Allan A, Langman MJ, Eggo MC. Sulphide-induced energy deficiency in colonic cells is prevented by glucose but not by butyrate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Feb; 16 (2):325–31.
 208. Bullock NR, Booth JC, Gibson GR. Comparative composition of bacteria in the human intestinal microflora during remission and active ulcerative colitis. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2004 Sep; 5 (2):59–64.
 209. Vigsnaes LK, van den Abbeele P, Sulek K, Frandsen HL, Steenholdt C, Brynskov J, Vermeiren J, van de Wiele T, Licht TR. Microbiotas from UC patients display altered metabolism and reduced ability of LAB to colonize mucus. *Sci Rep*. 2013;3:1110. doi: 10.1038/srep01110.
 210. Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, Gosiewski T, Wedrychowicz A, Jedynak-Wasowicz U, Śladek M, Pieczarkowski S, Adamski P, Kochan P, Heczko PB. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 14;15 (42):5287–94.
 211. Gjaffer MH, Holdsworth CD, Duerden BI. The assessment of faecal flora in patients with inflammatory bowel disease by a simplified bacteriological technique. *J Med Microbiol*. 1991 Oct; 35 (4):238–43. doi: 10.1099/00222615-35-4-238.
 212. Mylonaki M, Rayment NB, Rampton DS, Hudspith BN, Brostoff J. Molecular characterization of rectal mucosa-associated bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 May; 11 (5):481–7.
 213. Goh YJ, Klaenhammer TR. Genomic features of *Lactobacillus* species. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1;14:1362–86.
 214. Mikelsaar M, Sepp E, Štšepetova J, Songisepp E, Mändar R. Biodiversity of Intestinal Lactic Acid Bacteria in the Healthy Population. *Adv Exp Med Biol*. 2016;932:1–64. doi: 10.1007/5584_2016_3.
 215. von Schilde MA, Hörmannspurger G, Weiher M, Alpert CA, Hahne H, Bäuerl C, van Huynegem K, Steidler L, Hrnčir T, Pérez-Martínez G, Kuster B, Haller D. Lactocin secreted by *Lactobacillus* exerts anti-inflammatory effects by selectively degrading proinflammatory chemokines. *Cell Host Microbe*. 2012 Apr 19;11 (4):387–96. doi: 10.1016/j.chom.2012.02.006.
 216. Al-Hassi HO, Mann ER, Sanchez B, English NR, Peake ST, Landy J, Man R, Urdaci M, Hart AL, Fernandez-Salazar L, Lee GH, Garrote JA, Arranz E, Margolles A, Stagg AJ, Knight SC, Bernardo D. Altered human gut dendritic cell properties in ulcerative colitis are reversed by *Lactobacillus plantarum* extracellular encrypted peptide STp. *Mol Nutr Food Res*. 2014 May; 58 (5):1132–43. doi: 10.1002/mnfr.201300596.
 217. Tsilingiri K, Barbosa T, Penna G, Caprioli F, Sonzogni A, Viale G, Rescigno M. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised ex-vivo organ culture model. *Gut*. 2012 Jul; 61 (7):1007–15. doi: 10.1136/gutjnl-2011–300971.
 218. Farina C, Arosio M, Mangia M, Moiola F. *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* sepsis in a patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001 Sep; 33 (3):251–2.
 219. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. *Lactobacillus bacteremia* associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gas-*

- troenterol. 2013 May-Jun; 47 (5):437–9. doi: 10.1097/MCG. 0b013e318279abf0.
220. Meini S, Laureano R, Fani L, Tascini C, Galano A, Antonelli A, Rossolini GM. Breakthrough *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in an adult patient with severe active ulcerative colitis: case report and review of the literature. *Infection*. 2015 Dec; 43 (6):777–81. doi: 10.1007/s15010-015-0798-2.
 221. Sheikhi A, Shakerian M, Giti H, Baghaeifar M, Jafarzadeh A, Ghaed V, Heibor MR, Baharifar N, Dadafarin Z, Bashirpour G. Probiotic Yogurt Culture *Bifidobacterium Animalis* Subsp. *Lactis* BB-12 and *Lactobacillus Acidophilus* LA-5 Modulate the Cytokine Secretion by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with Ulcerative Colitis. *Drug Res (Stuttg)*. 2016 Jun; 66 (6):300–5. doi: 10.1055/s-0035–1569414.
 222. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Jul; 46 (6):468–81. doi: 10.1097/MCG. 0b013e3182549092.
 223. Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Sep; 20 (9):1562–7. doi: 10.1097/MIB. 0000000000000084.
 224. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, Qamar AA, Miloh TA, Guarino A, Guslandi M, Dieleman LA, Ringel Y, Quigley EM, Brandt LJ. Recommendations for Probiotic Use — 2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Nov-Dec; 49 Suppl 1: S69–73. doi: 10.1097/MCG. 0000000000000420.
 225. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jun 1; 23 (11):1567–74. doi: 10.1111/j. 1365–2036.2006.02927.x.
 226. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician*. 2013 May 15; 87 (10):699–705.
 227. Macfarlane S, Furrie E, Kennedy A, Cummings JH, Macfarlane GT. Mucosal bacteria in ulcerative colitis. *Br J Nutr*. 2005 Apr; 93 Suppl 1: S67–72.
 228. Орлова Н. А., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И. Сравнительная оценка динамики показателей кишечной микрофлоры у больных воспалительными заболеваниями кишечника на фоне применения пробиотиков «Биофанк» и «Бифиформ» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2006. — № 1–2. — С. М113.
 229. Maukonen J, Kolho KL, Paasela M, Honkanen J, Klemetti P, Vaarala O, Saarela M. Altered fecal microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015 Dec; 9 (12):1088–95. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv147.
 230. Moran JP, Walter J, Tannock GW, Tonkonogy SL, Sartor RB. *Bifidobacterium animalis* causes extensive duodenitis and mild colonic inflammation in monoassociated interleukin-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul; 15 (7):1022–31. doi: 10.1002/ibd. 20900.
 231. Elian SD, Souza EL, Vieira AT, Teixeira MM, Arantes RM, Nicoli JR, Martins FS. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* BB-02 attenuates acute murine experimental model of inflammatory bowel disease. *Benef Microbes*. 2015; 6 (3):277–86. doi: 10.3920/BM2014.0070.
 232. Konieczna P, Akdis CA, Quigley EM, Shanahan F, O'Mahony L. Portrait of an immunoregulatory *Bifidobacterium*. *Gut Microbes*. 2012 May-Jun; 3 (3):261–6. doi: 10.4161/gmic. 20358.
 233. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013 Jul-Aug; 4 (4):325–39. doi: 10.4161/gmic. 25487.
 234. Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, Brockmann E, Rumsen JJ. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2011 Apr; 5 (2):115–21. doi: 10.1016/j. crohns. 2010.11.004.
 235. Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, Kusaka T, Uose S, Hisatsune H, Tojo M, Noda T, Arasawa S, Izuta M, Kubo A, Ogawa C, Matsunaka T, Shibatouge M. Efficacy of probiotic treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Dig Endosc*. 2016 Jan; 28 (1):67–74. doi: 10.1111/den. 12553.
 236. Weber E, Reynaud Q, Suy F, Gagneux-Brunon A, Carriajo A, Guillot A, Botelho-Nevers E. *Bifidobacterium* species bacteremia: risk factors in adults and infants. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1; 61 (3):482–4. doi: 10.1093/cid/civ347.
 237. Sanz Y, Sánchez E, Marzotto M, Calabuig M, Torriani S, Dellaglio F. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007 Dec; 51 (3):562–8. doi: 10.1111/j. 1574-695X. 2007.00337.x.
 238. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal *Bifidobacterium* species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiol*. 2008 Dec 22; 8:232. doi: 10.1186/1471-2180-8-232.
 239. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Sáenz de Miera LE, Rodríguez-Aparicio LB, Casqueiro J. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie*. 2012 Aug; 94 (8):1724–9. doi: 10.1016/j. biochi. 2012.03.025.
 240. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, Corso L, Chernavsky AC, Bellavite FP, González A, Vodánovich F, Moreno ML, Vázquez H, Lozano G, Niveloni S, Mazure R, Meddings J, Mauriño E, Bai JC. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb; 47 (2):139–47. doi: 10.1097/MCG. 0b013e31827759ac.
 241. Sitkin S., Tkachenko E., Vakhitov T., Oreshko L., Zhigalova T. Oral butyrate plus inulin improve serum metabolomic profile and gut microbiota composition in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8 (Suppl 1):S232. doi: 10.1016/S1873–9946 (14) 60519–5.
 242. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013 Apr 12; 24. doi: 10.3402/mehd. v24i0.20399.
 243. Rios-Covian D, Gueimonde M, Duncan SH, Flint HJ, de Los Reyes-Gavilan CG. Enhanced butyrate formation by cross-feeding between *Faecalibacterium prausnitzii* and *Bifidobacterium adolescentis*. *FEMS Microbiol Lett*. 2015 Nov; 362 (21). pii: fnv176. doi: 10.1093/femsle/fnv176.