

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ И ЦЕЛИАКИИ И ЕГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ С ПОМОЩЬЮ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В КОМБИНАЦИИ С ИНУЛИНОМ

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

¹ Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Санкт-Петербург

² СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

⁵ Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург

DYSBIOSIS IN ULCERATIVE COLITIS AND CELIAC DISEASE AND ITS THERAPEUTIC CORRECTION BY BUTYRIC ACID PLUS INULIN

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

¹ State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

³ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

⁴ Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

⁵ Institute of Toxicology of FMBA, St. Petersburg

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

Утсаль Виктор Альбертович – научный сотрудник

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

Vakhitov Timur Yasherevich – 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

Utsal Viktor Albertovich – Researcher

**Ситкин
Станислав Игоревич**
Sitkin Stanislav
drsitkin@gmail.com

Резюме

Цель исследования: оценить динамику количественных показателей микробиоты толстой кишки, метаболома сыворотки крови и некоторых клинико-лабораторных показателей у больных язвенным колитом (ЯК) и пациентов с целиакией (Ц) на фоне перорального приема масляной кислоты в комбинации с инулином (Закофальк NMX).

Материалы и методы: В исследование было включено 40 пациентов с активным язвенным колитом (левостороннее поражение, легкая и среднетяжелая атаки) и 43 пациента с целиакией в фазе ремиссии на фоне безглютеновой диеты. Для количественного определения микроорганизмов ДНК, выделенную из образцов кала, подвергали полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Состав метаболома сыворотки крови определялся с помощью метода газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Дизайн исследования: открытое рандомизированное исследование в параллельных группах. Пациенты с язвенным колитом были рандомизированы в группы A₁ и A₂, больные целиакией – в группы B₁ и B₂. Пациенты, вошедшие в группы A₁ (ЯК) и B₁ (Ц), в течение 28 дней получали Закофальк NMX в дополнение к базисной терапии пероральным

месалазином (ЯК) или безглютеновой диете (Ц). Пациенты из группы A₂ (ЯК) в течение 28 дней получали только базисную терапию, пациенты из группы B₂ (Ц) – безглютеновую диету.

Результаты: На фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином в течение 28 дней выявлено значимое увеличение численности всего пула бутират-продуцирующих бактерий, имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), как у пациентов с язвенным колитом, так и у больных целиакией. Бутират также значимо снижал исходно повышенное отношение *Bacteroides fragilis* spp. к *Faecalibacterium prausnitzii* в обеих группах (A₁ и B₁) до значений, характерных для здоровых лиц. Значимые изменения микробиоценоза толстой кишки у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией сопровождались изменениями концентраций метаболитов микробного происхождения в сыворотке крови (снижение уровня противовоспалительных капроновой и гликолевой кислот, повышение уровня провоспалительных метаболитов – молочной, 2-гидроксиизовалериановой, янтарной, фумаровой, бензойной, парагидроксифенилуксусной и индолуксусной кислот). На фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином отмечалось значимое понижение сывороточных концентраций провоспалительных метаболитов микробного происхождения – янтарной кислоты (как у больных язвенным колитом, так и у пациентов с целиакией) и 2-гидроксиизовалериановой кислоты (у больных целиакией). У значимо большего числа пациентов (85 %) из группы A₁, получавших Закофальк NMХ, по сравнению с 55 % пациентов из группы A₂ ($p = 0,048$; точный критерий Фишера) через 14 дней наблюдалось клиническое улучшение (урежение частоты стула и уменьшение ректального кровотечения). У пациентов с целиакией из группы B₁, получавших Закофальк NMХ, наблюдалось значимое улучшение субпоказателей синдрома диспепсии и синдрома абдоминальной боли шкалы GSRS через 28 дней (снижение с 3,8 до 2,1 и с 3,2 до 1,7; $p < 0,05$). Дополнительный прием масляной кислоты в комбинации с инулином снижал интенсивность вздутия живота у 73 % пациентов из группы B₁, в то время как улучшение этого симптома наблюдалось только у 29 % пациентов в группе B₂ ($p = 0,006$; точный критерий Фишера).

Выводы: Помимо противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов, масляная кислота способна оказывать пребиотическое (бутирогенное) действие, восстанавливая пул бутират-продуцирующих микроорганизмов при дисбиотических состояниях, связанных с хроническим воспалением в толстой кишке (ВЗК) или обусловленных снижением потребления пищевых волокон (при безглютеновой диете). Значимое снижение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином свидетельствует об эффективном купировании таксономического дисбиоза кишечника провоспалительного типа, а снижение уровня провоспалительных метаболитов микробного происхождения в сыворотке крови – о возможности эффективной коррекции метаболического дисбиоза с помощью метабитотиков как при язвенном колите, так и при целиакии. Клинические данные также позволяют рекомендовать назначение масляной кислоты в комбинации с инулином в дополнение к базисной терапии при язвенном колите и безглютеновой диете при целиакии с целью более быстрого купирования основных симптомов заболеваний.

Ключевые слова: *Faecalibacterium prausnitzii*, бутират кальция, дисбиоз толстой кишки, инулин, масляная кислота, метабитотики, метаболом сыворотки крови, микробиота кишечника, целиакия, язвенный колит

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 77–98

Summary

Aim: to investigate changes in the composition of fecal microbiota, serum metabolome and some clinical parameters following oral calcium butyrate plus inulin (Zacofalk NMХ) in patients with ulcerative colitis (UC) and celiac disease (CD).

Methods: 40 mild-to-moderate active left-sided UC patients and 43 CD patients in remission on a gluten-free diet were enrolled in the study. The quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used for fecal microbiota assessment. Serum metabolomic assays were conducted using the GC–MS.

Study design: an open, randomized, parallel-group study. UC patients were randomized into A₁ and A₂ groups and CD patients were randomized into B₁ and B₂ groups. Patients enrolled in the groups A₁ (UC) and B₁ (CD) received Zacofalk NMХ (Dr. Falk Pharma GmbH, 3 tablets per day) for 28 days as supplement to oral mesalazine (standard treatment) in UC or gluten-free diet (GFD) in CD. Patients from group A₂ (UC) received standard treatment for 28 days. Patients from group B₂ (CD) were on a gluten-free diet.

Results: Oral butyrate plus inulin (as supplement for 28 days) significantly enhanced fecal butyrate-producing bacteria (with a butyryl coenzyme A: acetate-CoA transferase gene, *but*) and significantly reduced elevated baseline *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii* ratio in both (A₁ and B₁) groups. Significant changes in gut microbiota in both UC and CD were accompanied by changes in serum levels of some microbial metabolites (reduced levels of anti-inflammatory caproate and glycolate, elevated levels of pro-inflammatory metabolites such as lactate, 2-hydroxyisovalerate, succinate, fumarate, benzoate, p-hydroxyphenylacetate and 3-indoleacetate). Butyrate plus inulin significantly lowered serum levels of pro-inflammatory succinic acid (in both UC and CD patients) and 2-hydroxyisovaleric acid (in CD). In total, 85 % of UC patients in group A₁ (Zacofalk NMХ) demonstrated significant improvement in both rectal bleeding and stool frequency by day 14, compared to 55 % in group A₂ ($p=0.048$; Fisher's exact test). Consumption of Zacofalk NMХ for 28 days in CD patients (group B₁) improved perception of some clinical syndromes (indigestion and abdominal pain) evaluated by the GSRS:

there was a significant decrease in related subscores (from 3.8 to 2.1 for indigestion; from 3.2 to 1.7 for abdominal pain; $p < 0.05$ for both). Butyrate plus inulin significantly improved bloating in CD patients (group B₁) compared with those from group B₂ with GFD only (73 % vs. 29 %; $p = 0.006$; Fisher's exact test).

Conclusions: In addition to anti-inflammatory and immunomodulatory effects, butyric acid is probably able to exert a prebiotic (butyrogenic) effect, restoring butyrate-producing bacteria in patients with gut dysbiosis associated with chronic inflammation (IBD) or in patients with dysbiosis due to a decrease in dietary fiber intake (GFD). A significant reduction in the *Bacteroides fragilis* / *Faecalibacterium prausnitzii* ratio and the lowering of serum level of pro-inflammatory microbial metabolites confirm the effectiveness of metabiotics such as butyrate plus inulin in UC- or CD-associated taxonomic/metabolic dysbiosis. Clinical data also support the use of butyrate plus inulin as supplement to standard treatment in UC or gluten-free diet in CD patients to more rapid improvement in gastrointestinal symptoms.

Keywords: calcium butyrate, butyric acid, celiac disease, dysbiosis, *Faecalibacterium prausnitzii*, gut microbiota, inulin, metabiotics, serum metabolome, ulcerative colitis

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2017; 142 (6): 77–98

Введение

Микробиота, метаболом и хроническое воспаление в кишечнике

Микробиота кишечника играет важнейшую роль в поддержании метаболического и иммунного гомеостаза организма человека и защите от патогенных микроорганизмов [1]. Две трети всех микроорганизмов, населяющих организм человека, обитает в толстой кишке [2], поэтому функциональные возможности микробиоты кишечника сопоставимы с деятельностью целого органа, выполняющего метаболические, защитные и трофические (структурные) функции [3–5]. Сложная система метаболического взаимодействия человека и микробиоты хорошо описывается осью «микробиота – кишечник – мозг», включающей в себя эндокринные, иммунные и нейрогуморальные пути [7–10].

Нарушения микробиоценоза кишечника (дисбиоз) связаны с патогенезом многих хронических заболеваний человека, в том числе с развитием абсолютного большинства заболеваний органов пищеварения, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), целиакия, синдром раздраженного кишечника (СРК), колоректальный рак (КРР), печеночная энцефалопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь и др. [11–17].

Дисбиоз кишечника влияет на взаимодействие между микробиотой и иммунными клетками организма человека, существенно нарушая регуляцию воспалительного ответа и способствуя таким образом развитию хронических воспалительных заболеваний различной локализации [18]. Сравнительно 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 [19]. Именно дисбиотические нарушения (дисбиотическая микробиота) приводят к потере нормальных регуляторных иммунных эффектов в слизистой оболочке кишечника и, соответственно, к развитию и поддержанию хронического воспалительного процесса [20–26]. Этому способствует и нарушение экспрессии специфических рецепторов врожденного иммунитета,

распознающих паттерны микроорганизмов, в воспаленном эпителии кишечника [27]. Нарушение целостности плотных контактов (так называемый синдром «дырявой кишки») позволяет бактериям (как симбионтам, так и патобионтам и патогенам) проникать в подслизистую оболочку, где они активируют тучные клетки и лимфоциты. Иммунные клетки, в свою очередь, высвобождают протеазы, цитокины и хемокины, поддерживающие воспаление и активирующие сенсорные нейроны [28].

Как язвенный колит, так и целиакия представляют собой мультифакториальные генетически детерминированные аутоиммунные воспалительные заболевания с локализацией поражения в толстой и тонкой кишке соответственно.

Язвенный колит сегодня рассматривается как своеобразная полимикробная «инфекция», характеризующаяся стойким нарушением слизистого барьера толстой кишки с последующей транслокацией микроорганизмов и бактериальных продуктов микробного происхождения из просвета кишечника в слизистую и подслизистую оболочки и пролиферацией бактериальных биопленок на поверхности кишечного эпителия [29, 30]. Ведущая роль в патогенезе язвенного колита при этом отводится именно измененной микробиоте кишечника – дисбиозу, а не патогенным микроорганизмам [26, 31]. Ранее 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 [32]. Метаболический дисбиоз при язвенном колите связан, прежде всего, с нарушением микробного синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) и других карбоновых кислот, играющих ключевую роль в энергоснабжении эпителия кишечника (бутират), способствующих поддержанию барьерной функции кишечника (бутират, индолпропионовая кислота, ацетат), служащих субстратами для липогенеза (ацетат) и глюконеогенеза, в том числе

кишечного (пропионат, бутират), а также обладающих противовоспалительным и противоопухолевым действием (бутират, пропионат, индолпропионовая кислота) [33, 34]. Нарушения микробного метаболизма (дисметаболизм) могут быть вызваны как изменением метаболической активности микробиоты, так и таксономическим дисбалансом – уменьшением количества бактерий, продуцирующих противовоспалительные метаболиты, например, бутират и другие КЖК (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp., *Agathobacter rectalis* и др.), с одной стороны и повышением уровня провоспалительных бактерий (филум *Proteobacteria*, семейство *Enterobacteriaceae*, адгезивно-инвазивные штаммы *Escherichia coli* [AIEC]) – с другой [22–26].

Микробиота кишечника связана и с патогенезом целиакии [15, 35]. Дисбиоз кишечника встречается как у пациентов с вновь выявленной целиакией, так и у больных, получающих безглютеновую диету. В первом случае можно говорить о возможной этиопатогенетической роли дисбиотических изменений, а во втором, скорее всего, – о вторичном дисбиозе кишечника, обусловленном уменьшением потребления пищевых волокон при безглютеновой диете [36, 37]. Дисбиоз при целиакии характеризуется уменьшением количества пробиотических (противовоспалительных) микроорганизмов (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*), увеличением численности провоспалительных бактерий (*Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. и др.), а также повышенным значением отношения *Bacteroides fragilis* к пробиотической бутират-продуцирующей бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* [15, 36, 38–41]. Согласно современным представлениям, целиакию можно считать мультифакториальным заболеванием, при котором, наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена, важное значение имеет микробиота кишечника, роль которой в развитии и течении заболевания требует дальнейшего изучения [15, 17, 42].

Целесообразность исследования метаболома, представляющего собой комплекс низкомолекулярных (не более 1–1,5 кДа) метаболитов в клетке, ткани, органе, биологической жидкости, являющихся промежуточными или конечными продуктами обмена веществ, при воспалительных заболеваниях кишечника и целиакии подтверждена уже в целом ряде исследований. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что воспалительный процесс в кишечнике приводит к развитию системного метаболического ответа, сопровождающегося значимыми изменениями метаболомов крови, мочи и тканей кишечника, печени и селезенки [43]. Последующее развитие метаболомных исследований позволило выявить связанные с патогенезом ВЗК нарушения важнейших метаболических путей, митохондриальную дисфункцию и уменьшение продукции АТФ в колоноцитах, а также существенные изменения метаболической активности

микробиоты толстой кишки [44–47]. Исследования у пациентов с целиакией также выявили значимые изменения метаболомов крови, мочи, фекалий и слизистой оболочки, отражающие малабсорбцию, нарушения энергетического метаболизма, микробиоценоза кишечника и кишечного барьера [48, 49].

Отличительной особенностью метаболомных исследований в гастроэнтерологии является акцент на изучение метаболитов микробного происхождения, поскольку кишечник (прежде всего, толстая кишка) в «суперорганизме» человека и микробиоты представляет собой своеобразный биореактор с практически неограниченным метаболическим потенциалом, определяемым возможностями именно микробиома. Организм человека при этом «сотрудничает» с микробиотой благодаря явлению метаболической интеграции, существование которого было постулировано отечественными учеными [50]. Одна из основных функций микробных метаболитов – контроль развития, дифференцировки и активности иммунной системы человека [51].

По мнению многих исследователей, уровень целого ряда метаболитов в крови и других биологических жидкостях, например, некоторых карбоновых кислот, во многом определяется метаболической активностью микробиоты кишечника [45, 52–55]. В связи с этим исследования метаболома при таких заболеваниях органов пищеварения как ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический колит), целиакия, синдром раздраженного кишечника (СРК), колоректальный рак, в патогенезе которых роль нарушений микробиоценоза кишечника весьма существенна, представляют особый интерес [11, 16, 56, 57].

Таким образом, с большой долей уверенности можно утверждать, что нарушения микробиоценоза кишечника, в том числе специфические изменения микробного метаболизма, играют значимую роль в патогенезе обоих заболеваний, способствуя повышению проницаемости кишечного барьера, формированию аномального иммунного ответа, развитию и поддержанию хронического воспаления [17, 26]. При этом, независимо от того, является ли дисбиоз причиной или следствием болезни, он, так или иначе, значимо влияет на клинические проявления заболевания, активность воспалительного процесса и прогноз, а необходимость коррекции дисбиотических нарушений требует принципиально иных подходов к лечению как язвенного колита, так и целиакии [31, 58–60]. Эти подходы включают применение пробиотиков, пребиотиков и метабитиков (диета, БАД к пище, лекарственные препараты) в дополнение к основной (базисной) терапии этих заболеваний [31, 61, 62]. Несмотря на определенные достижения в этой области, эффективные схемы коррекции дисбиотической микробиоты и микробного дисметаболизма у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией до настоящего времени не разработаны.

Пробиотики

По состоянию на начало 2017 года всего лишь три пробиотика доказали клиническую эффективность при язвенном колите: 1) мультиштаммовый

препарат, содержащий, помимо 4 штаммов лактобацилл, 3 штамма бифидобактерий и 1 штамм *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*

(*Streptococcus thermophilus*) (торговые наименования VSL#3[®], Visbiome[®], Vivomixx[®]) [63–65], 2) препарат Mutaflor[®] на основе пробиотического штамма кишечной палочки *Escherichia coli* Nissle 1917 [66, 67] и 3) одноштаммовый пробиотик на основе *Lactobacillus rhamnosus* GG [68, 69]. Только первые два из них рекомендованы к применению Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics', February 2017), но оба при этом недоступны в Российской Федерации [70]. Ни один из пробиотиков до настоящего времени не рекомендован к применению при целиакии

Пребиотики и пищевые волокна

Что касается пребиотиков и пищевых волокон, то их применение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника не всегда эффективно и даже может привести к усугублению клинических симптомов (прежде всего, из-за усиления бактериальной ферментации) [76, 77]. Практически единственное пищевое волокно с пребиотическим эффектом – псиллиум (оболочка/шелуха семян подорожника овального) – продемонстрировало клиническую эффективность при язвенном колите [78, 79]. Данных об эффективности пребиотиков/

[70], хотя, с учетом предварительных данных об эффективности пробиотиков на основе бифидобактерий (например, *Bifidobacterium infantis* NLS) у больных целиакией, проведение рандомизированных клинических исследований пробиотиков на основе бифидобактерий, как и пребиотиков, стимулирующих рост собственных бифидобактерий, вполне оправдано [61, 71]. При этом стоит отметить, что, несмотря на хороший профиль безопасности пробиотиков (в целом), в научной литературе описаны случаи бактериемии и даже сепсиса, вызванных пробиотическими штаммами [72–75].

пищевых волокон при целиакии также еще недостаточно [80], тем не менее, в Российских рекомендациях по диагностике и лечению целиакии имеются указания на целесообразность применения пребиотиков (как, впрочем, и пробиотиков) для восстановления эубиоза [42, 81], а в последних рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации содержится указание на необходимость увеличения доли пищевых волокон в диете (World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Celiac Disease', July 2016) [82].

Метабиотики

Инициация патологических процессов, контролируемых микробиотой, осуществляется, прежде всего, на уровне низкомолекулярных соединений, что позволяет надеяться на разработку методов своевременной терапии и средств эффективной профилактики путем модуляции микробиоты, прежде всего, с помощью принципиально нового класса препаратов – метабиотиков, например, на основе бактериальных метаболитов, таких как масляная кислота (бутират) и другие КЖК, индол-пропионовая кислота, молочная кислота (лактат), некоторые аминокислоты [83–88].

Использование метаболитов бактериального происхождения (или их синтетических аналогов), играющих важную роль как в поддержании

кишечного барьера, так и в ингибировании ключевых механизмов воспаления, до настоящего времени представлено всего лишь несколькими клиническими исследованиями при ВЗК и единичными исследованиями при целиакии [89–94]. Работы в этом направлении, особенно исследования, делающие акцент на изучение метаболической активности микробиоты, роли низкомолекулярных метаболитов в патогенезе и саногенезе заболеваний, связанных с воспалением, а также возможностей коррекции таксономического и метаболического дисбиоза, могут послужить основой для разработки новых терапевтических подходов к ведению пациентов с хроническими заболеваниями кишечника [31, 61].

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась оценка динамики количественных показателей микробиоты толстой кишки и метаболома сыворотки крови, а также некоторых клинико-лабораторных показателей у больных язвенным колитом и пациентов с целиакией на фоне приема метабиотика – биологически активной добавки (БАД) к пище «Закофальк

NMX», содержащей масляную кислоту (250 мг) в виде бутирата кальция и инулин (250 мг). Работа является продолжением и развитием исследования по изучению культуронезависимыми методами отдельных метаболически активных бактериальных групп и видов симбиотической микробиоты кишечника при язвенном колите и целиакии [41].

Материалы и методы

Клинические методы и дизайн исследования

В исследование были включены пациенты с язвенным колитом (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) в возрасте от 18 до 60 лет, подписавшие добровольное

информированное согласие на участие в исследовании. Всего в исследование было включено 40 пациентов с язвенным колитом и 43 пациента с целиакией.

Диагноз язвенного колита устанавливался на основании данных анамнеза, эндоскопического

(колоноскопия), гистоморфологического (гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки) и биохимического исследований [95].

Клиническая и эндоскопическая активность воспалительного процесса оценивались с помощью индексов Мейо/UC-DAI, Рахмилевича и Мазевича [96–100]. В исследование были включены пациенты с активным язвенным колитом (как с рецидивом, так и с первой атакой заболевания), соответствовавшие следующим критериям: индекс клинической активности Рахмилевича (ИКА, CAI): > 4 (значения ИКА ≤ 8 соответствовали легкой атаке заболевания, значения ИКА > 8 – среднетяжелой атаке); эндоскопический индекс Рахмилевича (ЭИ, EI): ≥ 4 ; протяженность поражения: > 15 см от ануса (пациенты с проктитом не включались в исследование), но не далее левого изгиба толстой кишки (левостороннее поражение согласно Монреальской классификации). Предшествующая терапия препаратами биологической терапии (вне зависимости от периода назначения), а также применение любых форм кортикостероидов (в течение предшествующих 4 недель) и/или иммуносупрессоров (в течение предшествующих 3 месяцев) являлись критериями исключения. В исследование также не включались пациенты с рецидивом язвенного колита, наступившим на фоне поддерживающей терапии препаратами месалазина (5-аминосалициловой кислоты) в дозе > 2 г в день.

Диагноз целиакии устанавливали на основании данных анамнеза, эндоскопического, гистоморфологического и биохимического исследований (морфометрия слизистой оболочки ретробульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, HLA-типирование, иммунологическое исследование крови) [42, 81, 101, 102].

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 болезнью Крона, недифференцированным колитом, микроскопическим колитом (коллагенозным или лимфоцитарным), ишемическим колитом, радиационным колитом, осложненной дивертикулярной болезнью, язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, колоректальным раком, пациенты, перенесшие хирургические вмешательства на органах пищеварения, 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, пациенты с тяжелыми

неврологическими расстройствами, пациенты с отягощенным аллергологическим анамнезом, пациенты, перенесшие острые инфекционные заболевания менее чем за 30 дней до начала исследования, а также женщины в период беременности и лактации.

Прием любых антибактериальных, противогрибковых, противопаразитарных средств, пробиотиков, пребиотиков и препаратов (БАД к пище), содержащих бактериальные метаболиты или их синтетические аналоги, а также препаратов, влияющих на моторику кишечника (включая антидиарейные средства и препараты, изменяющие pH кишечника), являлся критерием исключения (невключения). При условии употребления таких препаратов в прошлом, пациенты (в том числе и практически здоровые лица) для включения в исследования должны были прекратить их прием, по крайней мере, за 30 дней до начала исследования.

Дизайн исследования: открытое рандомизированное исследование в параллельных группах. Пациенты с язвенным колитом были рандомизированы в группы A_1 ($n = 20$) и A_2 ($n = 20$), больные целиакией – в группы B_1 ($n = 22$) и B_2 ($n = 21$). Пациенты, вошедшие в группы A_1 (ЯК) и B_1 (Ц), в течение 28 дней получали в дополнение к базисной терапии (при язвенном колите) и безглютеновой диете (при целиакии) БАД «Закофальк NMX» по 3 таблетки в день. Пациенты из группы A_2 (ЯК) в течение 28 дней получали только базисную терапию – пероральный месалазин (в таблетках, покрытых кишечнорастворимой пленочной оболочкой, или в гранулах, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, пролонгированного действия) 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 из группы B_2 (Ц) – только безглютеновую диету.

У пациентов с язвенным колитом в начале исследования и через 28 дней оценивали клиническую и эндоскопическую активность заболевания (ИКА, ЭИ) и уровень С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови. Через 14 дней рассчитывали частоту клинического улучшения, определяемого как одновременное снижение двух первых показателей индекса Мейо/UC-DAI – частоты стула и ректального кровотечения – как минимум на один пункт от исходных значений. Через 28 дней оценивали частоту клинической ремиссии (ИКА ≤ 4). Для оценки динамики симптомов у больных целиакией использовали шкалу гастроинтестинальных симптомов (Gastrointestinal Symptoms Rating Scale, GSRS) [103]. У всех пациентов (исходно и через 28 дней) проводилось количественное определение микробиоты толстой кишки и исследование метаболома сыворотки крови методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии.

Количественное определение микробиоты в кале

Кал для исследования собирался сразу после дефекации в стерильный одноразовый пластмассовый контейнер объемом 25–60 мл с герметично

завинчивающейся 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 $+3 - +8^{\circ}\text{C}$. Если кал собирался вечером (при невозможности получения материала из утренней порции фекалий), то контейнер с материалом хранился в холодильнике до следующего дня при температуре $+3 - +8^{\circ}\text{C}$ (как правило, не более 12 часов). Выделение (экстракция) ДНК из образцов кала проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами [104, 105]. В лаборатории образцы кала разводили (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 полученного 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 групповых, родо- и видоспецифичных 16S рРНК-праймеров и зондов [104, 106–109].

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-KoA: ацетат-KoA-трансферазы – основного фермента, отвечающего за производство масляной кислоты микробиотой толстой кишки. Данный функциональный подход позволяет объективно оценить общее количество (пул) основных производителей масляной кислоты в толстой кишке, относящихся к клостридиальным кластерам IV (*Faecalibacterium prausnitzii*) и XIVa (*Eubacterium rectale*, *Roseburia intestinalis*, *Roseburia faecis*, *Roseburia hominis*, *Roseburia inulinivorans*, *Butyrivibrio fibrisolvens*, *Eubacterium hallii*, *Anaerostipes caccae* и др.) [110, 111].

Исследование метаболома сыворотки крови

Изучение состава метаболома сыворотки крови проводилось с помощью метода газовой хроматографии, сопряженной с масс-спектрометрической детекцией соединений (ГХ–МС) [44, 112–120]. Разделение проводили на газовом хроматографе с масс-спектрометром GCMS-QP2010 Plus (Shimadzu Corporation, Киото, Япония). Измерения соединений в образцах сыворотки крови проводили не менее чем в трех повторах с точностью не менее 20 %. Идентификацию низкомолекулярных соединений по данным ГХ–МС проводили с использованием международных баз данных NIST 05, NIST 08, Human Metabolome Database (HMDB; <http://www.hmdb.ca>) и Serum Metabolome

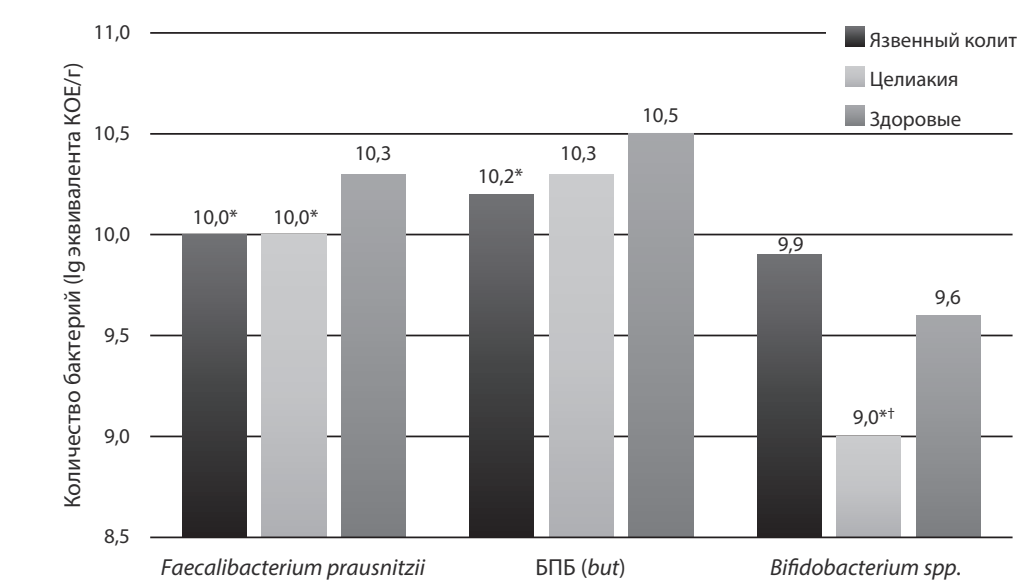
database (SMDB; <http://www.serummetabolome.ca>) [121–123]. Данные, полученные в ходе хромато-масс-спектрометрического исследования, нормировались на содержание гептадекановой кислоты (C 17:0), выбранной в качестве реперного (референсного) соединения, концентрация которого принималась за 1 усл. ед. [124, 125]. Состав метаболома сыворотки крови изучался не только в группах пациентов с язвенным колитом и целиакией, но и в дополнительной контрольной группе обследованных практически здоровых лиц (добровольцев) обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет ($n = 42$), не принимавшей участия в рандомизированном исследовании.

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) [126, 127]. При применении вышеупомянутых критериев достигнутые уровни значимости (Sig., SPSS) для абсолютного большинства полученных нами данных представляли собой малые величины ($p < 0,05$), что позволило отвергнуть нулевую гипотезу о подчинении 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 [128–130]. Для сравнения 3 групп между собой использовали H-критерий Краскела – Уоллиса (Kruskal–Wallis H-test) [130, 131]. Для оценки динамики количественных показателей микробиоты и метаболома был использован непараметрический W-критерий Вилкоксона (Уилкоксона) для парных (связанных) выборок – знаковый ранговый критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed rank test) [132]. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s) [133]. Для проверки гипотез о значимости различий между частотами использовали точный критерий Фишера (Fisher's exact test). Критическая величина уровня значимости (p) принималась равной 0,05.

Рисунок 1.
Выборочные данные количественного анализа микробиоты толстой кишки (фекалий) у пациентов с язвенным колитом, больных целиакией и здоровых добровольцев [41]. БПБ – пул бутират-продуцирующих бактерий, имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*).
* – различия значимы по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,05$; U-критерий Манна – Уитни).
† – различия значимы по сравнению с другим заболеванием ($p < 0,05$; U-критерий Манна – Уитни).



Результаты и их обсуждение

Микробиота толстой кишки

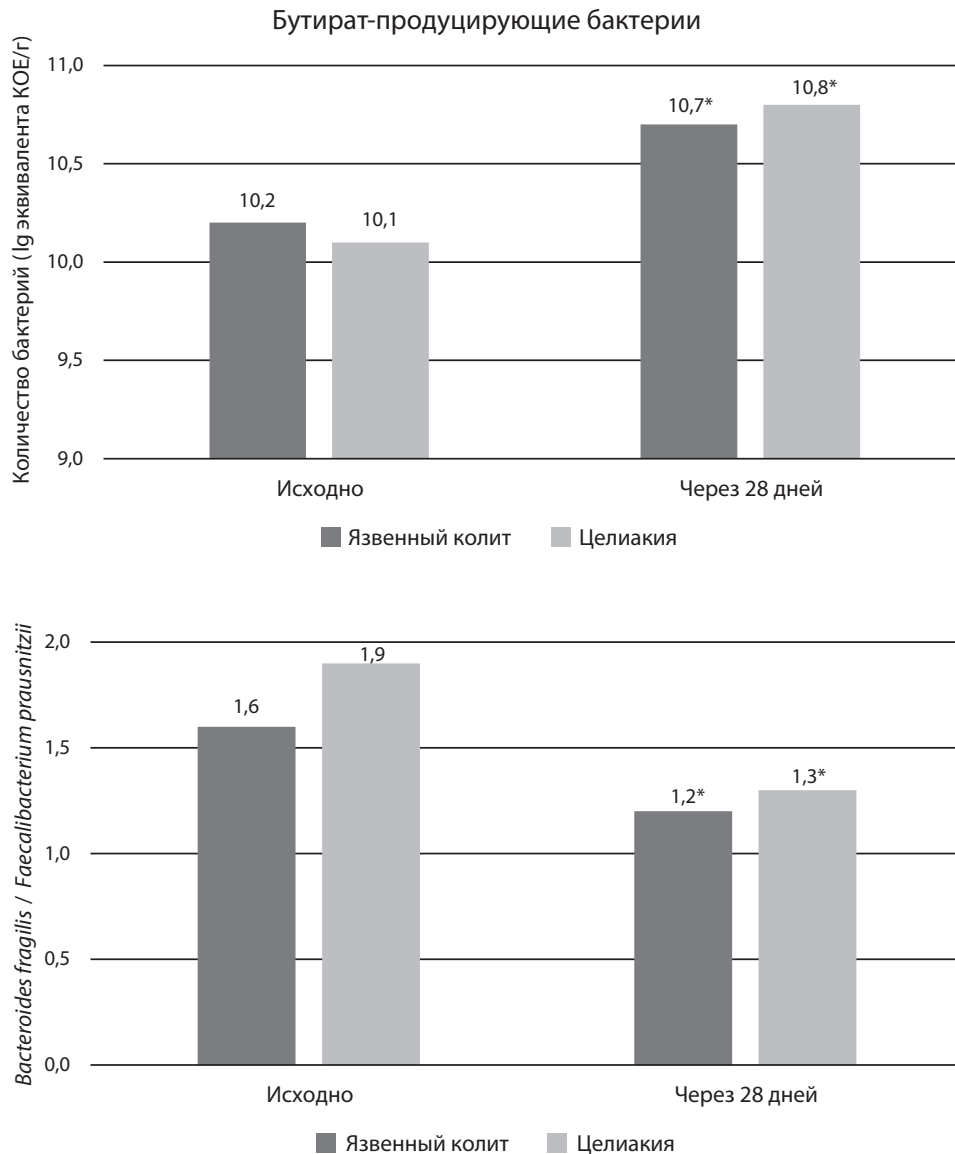
Данные предыдущего (поперечного) исследования показали, что у пациентов с язвенным колитом значительно снижено (по сравнению со здоровыми добровольцами) как общее количество бутират-продуцирующих бактерий (БПБ), имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), так и количество *Faecalibacterium prausnitzii*, одной из основных БПБ из клостридиального кластера IV (рис. 1) [41]. У больных целиакией был значимо снижен только уровень *Faecalibacterium prausnitzii* (по сравнению со здоровыми добровольцами). Кроме того, у пациентов с целиакией было значимо снижено количество *Bifidobacterium spp.* (по сравнению как со здоровыми добровольцами, так и с больными язвенным колитом). Общее количество бактерий, численность бактериальных групп *Bacteroides fragilis*, *Lactobacillus*, как и количество *Escherichia coli*, значимо не различались между группами. Несмотря на то, что общее количество бактероидов между группами пациентов не различалось, *Bacteroides thetaiotaomicron*, один из

метаболически наиболее активных видов бактероидов, существенно реже встречался у пациентов с язвенным колитом, чем у здоровых лиц. 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). Таксономический дисбиоз, как при язвенном колите, так и при целиакии, характеризовался повышенным отношением *Bacteroides fragilis spp.* к *Faecalibacterium prausnitzii*, составлявшим соответственно 1,7 и 1,9 по сравнению с 1,3 у здоровых лиц [41].

Анализ фекальной микробиоты у пациентов, включенных в настоящее (рандомизированное) исследование, показал, что исходно группы пациентов с одинаковым заболеванием (А₁ и А₂ [ЯК], В₁ и В₂ [Ц] соответственно) значимо не различались между собой по количественным показателям исследуемых бактериальных групп и видов. У пациентов с целиакией (в обеих группах) уровень *Bifidobacterium spp.* был значимо снижен по

Таблица.
Данные количественного анализа микробиоты толстой кишки у пациентов с язвенным колитом (группа А₁) и больных целиакией (группа В₁) исходно и через 28 дней (lg эквивалента КОЕ/г кала), Ме (Q₁–Q₃)
Примечание:
* р – значение согласно W-критерию Вилкоксона (Уилкоксона) для парных (связанных) выборок [132].
* Значимые различия между группами ($p < 0,05$; U-критерий Манна – Уитни).

Исследуемые группы		Общее количество бактерий	Группа <i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Бутират-продуцирующие бактерии	Группа <i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>
А ₁ (ЯК)	Исходно	12,3 (11,7–12,6)	11,6 (11,5–12,2)	10,0 (9,3–10,2)	10,2 (9,5–10,5)	9,0 (8,2–10,0)	9,9 (8,7–10,4)	7,9 (7,1–8,7)
	Через 28 дней	12,4 (11,6–12,8)	11,4 (10,9–11,8)	10,3 (9,5–11,0)	10,7 (10,0–11,1)	8,6 (8,0–9,3)	10,0 (9,0–10,3)	7,3 (6,1–8,9)
	р*	0,673	0,123	0,183	0,023	0,203	0,866	0,441
В ₁ (Ц)	Исходно	12,3 (12,1–12,8)	11,8 (11,4–12,3)	10,0 (9,3–10,7)	10,1 (9,7–11,0)	8,9 (8,1–9,5)	9,2* (8,6–9,9)	8,0 (7,0–8,6)
	Через 28 дней	12,5 (12,0–12,7)	11,6 (11,0–12,0)	10,5 (9,9–10,9)	10,8 (10,3–11,2)	8,9 (8,3–9,1)	9,2* (8,8–9,8)	8,2 (7,1–8,8)
	р*	0,733	0,530	0,301	0,016	0,861	0,637	0,834

**Рисунок 2.**

Динамика уровня бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином.

Примечание:

* – различия значимы (точные значения p приведены в таблице).

Рисунок 3.

Динамика отношения *Bacteroides fragilis* spp. к *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином.

Примечание:

* – различия значимы (точные значения p указаны в тексте статьи).

сравнению с больными язвенным колитом ($p < 0,05$; U-критерий Манна – Уитни).

У пациентов из групп А₂ (ЯК) и В₂ (Ц), получавших только базисную терапию (при язвенном колите) и безглютеновую диету (при целиакии), значимых изменений фекальной микробиоты по результатам количественного анализа через 28 дней выявлено не было.

Данные количественного анализа микробиоты толстой кишки у пациентов из групп А₁ (ЯК) и В₁ (Ц), получавших в течение 28 дней в дополнение к базисной терапии (при язвенном колите) и безглютеновой диете (при целиакии) БАД «Закофальк NMХ», представлены в таблице.

Как следует из таблицы, в обеих группах (А₁ и В₁) было выявлено значимое увеличение численности всего пула бутират-продуцирующих бактерий, имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином в течение 28 дней (рис. 2). Статистически значимых изменений других показателей микробиоты у пациентов данных групп выявлено не было.

Значимые различия между группами в количестве *Bifidobacterium* spp. через 28 дней сохранялись.

На фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином повышенное отношение *Bacteroides fragilis* spp. к *Faecalibacterium prausnitzii*, отражающее наличие у пациентов обеих групп таксономического дисбиоза провоспалительного типа, значимо уменьшилось до значений, характерных для здоровых лиц, – с 1,6 (1,3–2,3) до 1,2 (0,9–1,5) у пациентов с язвенным колитом ($p = 0,012$) и с 1,9 (1,4–2,1) до 1,3 (0,7–1,9) у больных целиакией ($p = 0,019$) (рис. 3).

Впервые выявленное значимое повышение уровня пула бутират-продуцирующих бактерий, имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином обусловлено, скорее всего, действием именно масляной кислоты, а не инулина. В пользу данного предположения свидетельствуют данные об отсутствии сколь-нибудь значимых изменений численности бифидобактерий у пациентов обеих групп. Дело в том, что бифидогенное действие инулина

и фруктанов инулинового типа, по данным многочисленных исследований, начинается с доз в 2,5–5 г в сутки, и суточной дозы инулина в 0,75 г (0,25 г × 3 раза в день) явно недостаточно, чтобы стимулировать рост бифидобактерий и потенцировать таким образом бутирогенез (на основе метаболического взаимодействия бифидобактерий и БПБ по типу кроссфидинга) [134–136]. Реализация же прямого бутирогенного действия инулина (использование его некоторыми бутират-продуцирующими бактериями в качестве пищевого субстрата), показанного в экспериментальных и клинических исследованиях, вероятно, также потребует значительно более высоких суточных доз пребиотика (порядка 10 г) [137].

Масляная кислота (бутират) является важнейшим продуктом микробной ферментации углеводов в толстой кишке. Бутират-продуцирующие бактерии составляют от 4 до 30 % и более от общего числа всех бактерий толстой кишки, при этом доля одной только *Faecalibacterium prausnitzii* может достигать 15 % [111]. По данным метагеномного анализа, в среднем пятая часть всех генов микробиома (19,1 %) кодируют белки, связанные с синтезом бутирата [138]. Уменьшение численности *Faecalibacterium prausnitzii* и других бутират-продуцирующих бактерий при ВЗК, имеющее, по всей видимости, патогенетическое значение, было показано в целом ряде исследований [23, 109, 139–145]. В предыдущих исследованиях мы не только подтвердили эти данные, 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 [41, 145]. Низкий уровень бутират-продуцирующих микроорганизмов и низкие концентрации масляной кислоты в толстой кишке характерны не только для ВЗК, но и для других хронических заболеваний кишечника, таких как колоректальный рак (КРР), синдром раздраженного кишечника (СРК), целиакия [41, 146–149].

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 энергодефицитного состояния в колоноцитах [150, 151] и связанному с ним повышению проницаемости кишечного барьера [151–153].

Известные на сегодняшний день наиболее значимые эффекты масляной кислоты – энергетические (бутират – основной источник АТФ для колоноцитов) [154], иммуномодулирующие и противовоспалительные (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; подавление индуцированной грамотрицательными бактериями активации Т-клеток в *lamina propria* слизистой оболочки кишечника; снижение нарушенной проницаемости кишечного барьера; повышение пролиферации и дифференциации нормального эпителия толстой кишки) [155–166], а также противоопухолевые (антиканцерогенные) (подавление пролиферации и активация/усиление апоптоза клеток колоректальной карциномы) [167–170].

Влияние бутирата на состав и метаболическую активность микробиоты изучено недостаточно, однако возможности модулирования микробиоты кишечника масляной кислотой были показаны ранее в нескольких экспериментальных исследованиях на животных. Так, например, пероральный бутират увеличивал долю филума Firmicutes, в том числе повышал уровень бутират-продуцирующих бактерий рода *Clostridium*, снижая, в свою очередь, долю филума Bacteroidetes у мышей с выключенным геном противовоспалительного интерлейкина 10 (ИЛ-10). При этом бутират улучшал гистологическую картину слизистой оболочки толстой кишки, уменьшая воспалительную инфильтрацию, снижал уровни провоспалительных цитокинов (ФНО α и ИЛ-6) и уменьшал численность колиформных бактерий, покрытых секреторным IgA [171]. В другом исследовании бутират корректировал дисбаланс микробиоты у мышей, получавших диету с высоким содержанием жира, повышая уровень «полезных» бактерий (Christensenellaceae, *Blautia*, *Lactobacillus*), в том числе бутират-продуцирующих (*Blautia* spp.) [172]. Еще в одном исследовании бутират снижал уровень *Peptostreptococcus* spp. (оппортунистических патогенов, связанных с ВЗК) в толстой кишке новорожденных поросят и повышал численность *Corynebacterium*, *Faecalibacterium*, *Odoribacter*, *Roseburia*, *Subdoligranulum* и неклассифицированных представителей семейства Lachnospiraceae, большинство из которых являются продуцентами масляной кислоты (например, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Subdoligranulum*, *Odoribacter*) [173]. Данных о влиянии перорального приема масляной кислоты на состав микробиоты кишечника у людей в доступной нам литературе найти не удалось.

Механизм, по которому масляная кислота стимулирует рост бутират-продуцирующих бактерий, пока не вполне ясен. Одна из возможных гипотез, предлагаемых нами для объяснения выявленного эффекта, связана с возможностями бутирата оказывать иммуномодулирующее действие, опосредованное ингибированием гистоновых деацетилаз. Результатом иммуномодуляции является уменьшение липополисахарид-индуцированной продукции макрофагами кишечника провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-6, ИЛ-12 и оксид азота, обеспечивающее пониженную чувствительность макрофагов собственной пластинки к комменсальным бактериям, лежащую в основе иммунологической толерантности к нормальной микробиоте кишечника [160]. При этом макрофаги сохраняют способность к полноценному иммунному ответу

на патогенные микроорганизмы, включая фагоцитарную активность и бактерицидное действие [174]. Конкурентному росту «благоприятных» бутират-продуцирующих бактерий способствуют и антибактериальные эффекты масляной кислоты в отношении возможных патогенов и патобионтов, за счет усиления антибактериального действия макрофагов, дифференцированных ИЛ-4 [M(IL-4) s] [175], регуляции генов вирулентности патогенных микроорганизмов [176, 177] и улучшения прикрепления пробиотических бактерий к колоректальным клеткам человека (с сопутствующим снижением адгезивных свойств *E. coli*) путем стимулирования секреции муцина и активации МАРК-сигнального пути в колоноцитах [178]. Не стоит недооценивать и влияние масляной кислоты на уровень внутрипросветного pH, сдвиг которого также может способствовать росту БПБ. Косвенным подтверждением этого является значимое уменьшение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* на фоне применения масляной кислоты у пациентов обеих групп [179–181].

Таким образом, полученные нами данные убедительно свидетельствуют о том, что помимо доказанных противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов [160, 182], бутират

может оказывать и пребиотическое (бутирогенное) действие, восстанавливая пул бутират-продуцирующих микроорганизмов при дисбиотических состояниях, связанных с хроническим воспалением в толстой кишке (ВЗК) или обусловленных снижением потребления пищевых волокон (например, при безглютеновой диете).

Значимое снижение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, потенциального биомаркера воспаления, на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином свидетельствовало о купировании таксономического дисбиоза кишечника провоспалительного типа. С нашей точки зрения, подобные соотношения между ключевыми представителями важнейших групп анаэробных бактерий, косвенно отражающие общее количество микробных генов, могут быть использованы как для оценки выраженности хронического воспаления, связанного с дисбиозом, так и для эффективного контроля эффективности проводимой терапии. Локализация же оцениваемых воспалительных проявлений при этом может варьировать весьма широко – от воспалительных заболеваний кишечника до воспаления в жировой ткани при метаболическом синдроме и воспалительных изменений в центральной нервной системе при рассеянном склерозе [41, 183–190].

Метаболом сыворотки крови и микробиота кишечника

Из 93 идентифицированных нами соединений 28 метаболитов, по данным литературы и собственным наблюдениям, могли иметь двойное (эндогенное + микробное) или же преимущественно микробное происхождение. Так, например, к микробным метаболитам и маркерам могут быть отнесены изовалериановая, капроновая, каприновая, миристиновая, бегеновая, гликолевая, молочная, 3-гидроксипропионовая, 2-гидроксиизовалериановая (2-ГИВК), янтарная, фумаровая, бензойная, фенилуксусная, фенилпропионовая, парагидрокси-фенилуксусная, индолуксусная, индолпропионовая и некоторые другие органические кислоты [50, 53–55, 123, 191–197].

Значимые изменения микробиоценоза толстой кишки у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией сопровождались изменениями концентраций метаболитов микробного происхождения в сыворотке крови, что можно расценивать как проявление метаболического дисбиоза кишечника [32].

Уровень капроновой кислоты при язвенном колите был значимо ниже, чем в контрольной группе здоровых добровольцев и в группе целиакии, что, по нашему мнению, может быть результатом уменьшения ее микробной продукции, связанного с дисбиозом кишечника, и косвенно свидетельствовать о ее противовоспалительном действии. Уровень гликолевой кислоты при язвенном колите был значимо ниже, чем в группе целиакии, что может быть связано с уменьшением бактериальной продукции гликолата, обладающего противовоспалительными свойствами, при развитии хронического воспалительного процесса в толстой кишке [192].

Уровень молочной кислоты был значимо повышен (по сравнению с контрольной группой здоровых

добровольцев) только у пациентов с язвенным колитом, что может быть связано как с повышением продукции D-лактата в результате нарушений микробиоценоза толстой кишки при воспалении, так и со снижением его бактериальной утилизации. Повышение уровня 2-гидроксиизовалериановой кислоты у пациентов с язвенным колитом (как по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев, так и по сравнению с пациентами с целиакией) и у больных целиакией (по сравнению со здоровыми добровольцами), с определенной долей вероятности, может быть следствием увеличенной бактериальной продукции этого метаболита в результате нарушений микробиоценоза кишечника и свидетельствовать о вероятном участии 2-ГИВК в патогенезе заболеваний. В пользу данной гипотезы свидетельствуют ранее полученные данные о клинически выраженной бактериемии *Eggerthella lenta* (основной продуцент 2-ГИВК), в том числе у пациентов с ВЗК [194, 198–200], а также о возможной связи между бактериями рода *Prevotella* (продуценты 2-ГИВК) и целиакией [149, 201, 202].

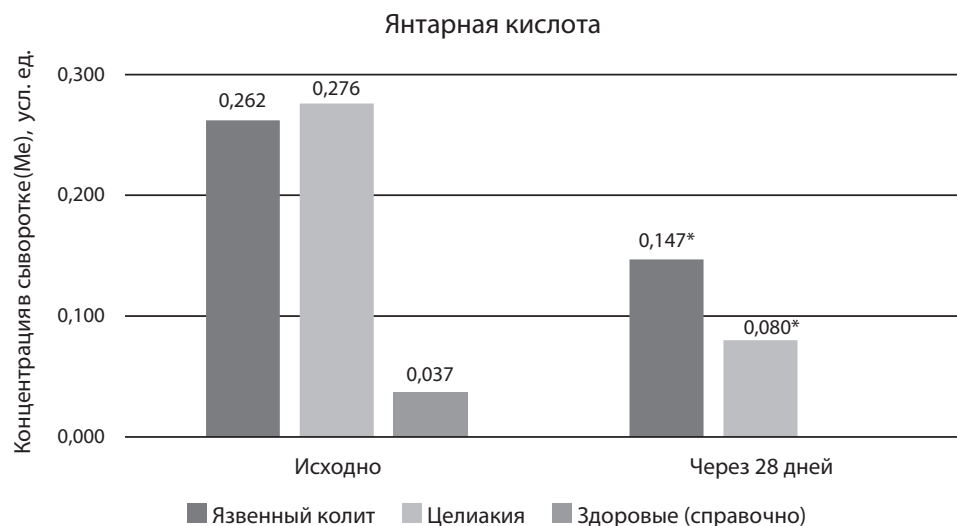
Выявлено значимое повышение уровня янтарной кислоты в сыворотке крови как при целиакии, так и при язвенном колите по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев ($p = 0,010$ и $p = 0,022$ соответственно), а также значимое повышение уровня фумаровой кислоты в сыворотке крови у пациентов с целиакией по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев ($p = 0,022$). Сравнение объединенной группы больных и контрольной группы выявило значимое повышение уровня фумаровой кислоты в сыворотке крови пациентов с одним или другим заболеванием по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,021$). Повышение концентрации янтарной

Рисунок 4

Динамика концентраций янтарной кислоты в сыворотке крови у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином.

Примечание:

* – различия значимы (точные значения p указаны в тексте статьи).



кислоты в сыворотке крови может указывать на возможную роль янтарной кислоты в развитии и поддержании воспалительного процесса как в толстой, так и в тонкой кишке [203–205]. Повышение сывороточного уровня фумаровой кислоты и увеличение отношения медиан концентраций янтарной и фумаровой кислот в группах больных свидетельствует, на наш взгляд, в пользу гипотезы о возможной роли нарушений цикла Кребса и сопутствующей митохондриальной дисфункции, сопровождающих процессы воспаления и клеточной гипоксии, в патогенезе исследуемых заболеваний [43, 206–208]. В пользу «микробной» гипотезы свидетельствуют значимые отрицательные корреляции между уровнями представителей пробиотических бактерий – *Bifidobacterium* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii* в кале и концентрацией янтарной кислоты в сыворотке крови ($r_s = -0,343$ [$p = 0,026$] и $r_s = -0,430$ [$p = 0,005$] соответственно), а также значимая отрицательная корреляция между уровнем *Faecalibacterium prausnitzii* в кале и концентрацией фумаровой кислоты в сыворотке крови ($r = -0,429$, $p = 0,005$), косвенно подтверждающие провоспалительные свойства сукцината и фумарата.

У пациентов с язвенным колитом (по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев) были значимо повышены концентрации бензойной кислоты и парагидроксифенилуксусной кислоты (ПГФУК), относящихся к группе фенилкарбоновых кислот. У пациентов с целиакией была значимо повышена только концентрация бензойной кислоты. Сравнение объединенной группы больных и контрольной группы выявило значимое повышение уровня обеих кислот, как бензойной, так и парагидроксифенилуксусной, в сыворотке крови пациентов с язвенным колитом или целиакией по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,002$ и $p = 0,015$ соответственно). Эти данные могут свидетельствовать о возможном повышении метаболической активности некоторых видов клостридий и бактероидов, метаболизирующих ароматические аминокислоты (прежде всего, тирозин) в ПГФУК, в условиях хронического воспаления в кишечнике [209]. Повышение уровня

бензойной кислоты в группах больных, скорее всего, также обусловлено увеличением ее микробной продукции. С учетом данных метаболомных исследований, повышенный уровень бензойной кислоты и ПГФУК при язвенном колите может свидетельствовать и о более высоком риске развития колоректального рака у этой группы пациентов [210, 211]. Возможную роль фенилкарбоновых кислот в патогенезе язвенного колита косвенно подтверждают и значимые отрицательные корреляции между концентрацией бензойной кислоты в сыворотке крови и уровнем *Faecalibacterium prausnitzii* в кале ($r = -0,344$, $p = 0,024$), а также между концентрацией ПГФУК и общим количеством бутират-продуцирующих бактерий ($r = -0,354$, $p = 0,022$), уровень которых у пациентов с язвенным колитом был значимо снижен по сравнению со здоровыми лицами. Концентрация бензойной кислоты также отрицательно коррелировала с количеством *Bifidobacterium* spp. в кале ($r = -0,341$, $p = 0,025$), уровень которых у больных целиакией был значимо снижен по сравнению как со здоровыми добровольцами, так и с больными язвенным колитом.

Повышение сывороточных концентраций индолуксусной кислоты (по сравнению с контрольной группой) являлось статистически значимым только для группы больных язвенным колитом ($p = 0,047$). Тем не менее, по данным теста Джонкхир – Терпстры, были выявлены значимые различия между всеми тремя группами в уровне индолуксусной кислоты ($p = 0,049$). Сравнение объединенной группы больных и контрольной группы также выявило значимое повышение уровня индолуксусной кислоты в сыворотке крови пациентов с язвенным колитом или целиакией по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,036$). Различия между группами в уровне ИУК могут быть связаны с нарушениями метаболизма триптофана, имеющими патогенетическое значение [212–216].

На фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином через 28 дней отмечалось значимое понижение сывороточных концентраций двух провоспалительных метаболитов, имеющих, возможно, микробное

происхождение, – янтарной кислоты, как у больных язвенным колитом (с 0,262 усл. ед. до 0,147 усл. ед., $p = 0,021$), так и у пациентов с целиакией

(с 0,276 усл. ед. до 0,080 усл. ед., $p = 0,037$) (рис. 4), и 2-гидроксиизовалериановой кислоты – у больных целиакией (с 0,035 усл. ед. до 0,008 усл. ед., $p = 0,043$).

Клиническая эффективность дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином

У значимо большего числа пациентов (85 %) из группы A_1 , получавших дополнительно Закофальк NMХ, по сравнению с 55 % пациентов из группы A_2 ($p = 0,048$; точный критерий Фишера) через 14 дней наблюдалось клиническое улучшение, определяемое как одновременное снижение двух первых показателей индекса Мейо/UC-DAI – частоты стула и ректального кровотечения – как минимум на один пункт от исходных значений.

Через 28 дней клинической ремиссии (ИКА ≤ 4) удалось добиться у 11 (55 %) из 20 пациентов с язвенным колитом, получавших дополнительно к базисной терапии масляную кислоту в комбинации с инулином (группа A_1), и у 9 (45 %) из 20 пациентов из группы A_2 , получавших только базисную терапию месалазином ($p = 0,548$; точный критерий Фишера). В обеих группах наблюдалось значимое улучшение основных клинико-лабораторных показателей через 28 дней по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$ для всех случаев; W-критерий Вилкоксона для парных выборок): снижение ИКА (с 7,8 до 3,7 в группе A_1 и с 8,0 до 3,9 в группе A_2), снижение ЭИ (с 7,5 до 4,7 в группе A_1 и с 7,6 до 4,9 в группе A_2), уменьшение уровня С-РБ (с 6,2 мг/л до 2,5 мг/л в группе A_1 и с 5,8 мг/л до 2,3 мг/л в группе A_2).

Таким образом, несмотря на отсутствие значимой разницы в частоте клинической ремиссии между группами (что, скорее всего, обусловлено недостаточным размером выборки), можно предположить, что дополнительное назначение масляной кислоты в комбинации с инулином при язвенном колите (помимо нормализации показателей микробиоценоза и метаболома крови) будет способствовать более быстрому купированию основных симптомов заболевания. Для оценки долгосрочных эффектов масляной кислоты (с учетом возможных механизмов ее действия, направленных на восстановление кишечного барьера) целесообразно

проведение дополнительных рандомизированных клинических исследований большей продолжительности (от 2 до 12 месяцев) с включением существенно большего числа пациентов. Стоит отметить, что по данным пилотного (нерандомизированного) исследования, изучавшего эффективность комбинированной терапии месалазином (2,4 г в день) и бутиратом в комбинации с инулином у 196 пациентов с легкими/среднетяжелыми формами язвенного колита, через 6 месяцев терапии 86,7 % пациентов (вместо ожидаемых 60–70 %) находились в фазе полной клинической ремиссии. Индекс активности/тяжести язвенного колита (UCDAI) через 6 месяцев исследования понизился на 82,4 % (то есть почти в 6 раз – с 7,0 до 1,2) [217].

У пациентов с целиакией из группы B_1 , получавших дополнительно Закофальк NMХ, наблюдалось значимое улучшение субпоказателей синдрома диспепсии и синдрома абдоминальной боли шкалы гастроинтестинальных симптомов GSRS через 28 дней (снижение с 3,8 до 2,1 и с 3,2 до 1,7; $p < 0,05$ для обоих случаев; W-критерий Вилкоксона для парных выборок). Другие субпоказатели GSRS не изменялись. У больных целиакией, находившихся только на безглютеновой диете (группа B_2), значимых изменений субпоказателей GSRS выявлено не было. Кроме того, дополнительный прием масляной кислоты в комбинации с инулином снижал интенсивность вздутия живота у 73 % пациентов из группы B_1 , в то время как улучшение этого симптома наблюдалось только у 29 % пациентов в группе B_2 ($p = 0,006$; точный критерий Фишера). С учетом полученных нами данных, проведение дальнейших рандомизированных клинических исследований метабитиков на основе масляной кислоты, возможно, в сочетании с пробиотиками на основе бифидобактерий и/или пребиотиками, обладающими выраженным бифидогенным эффектом, представляется вполне оправданным.

Заключение

• Ранее нами было показано, что у пациентов с язвенным колитом, как и у больных целиакией, развивается дисбиоз толстой кишки, общими чертами которого являются снижение уровня бутират-продуцирующих бактерий (в том числе *Faecalibacterium prausnitzii*) и повышение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, имеющие, возможно, патогенетическое значение. В настоящем рандомизированном исследовании впервые выявлено значимое увеличение численности всего пула бутират-продуцирующих бактерий, имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином в течение 28 дней, обусловленное, скорее всего, действием

именно масляной кислоты. Полученные данные свидетельствуют о том, что помимо противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов, масляная кислота способна оказывать пребиотическое (бутирогенное) действие, восстанавливая пул бутират-продуцирующих микроорганизмов при дисбиотических состояниях, связанных с хроническим воспалением в толстой кишке (ВЗК) или обусловленных снижением потребления пищевых волокон (например, при безглютеновой диете).

• Значимое снижение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином до значений, характерных для здоровых лиц, свидетельствует об

эффективном купировании таксономического дисбиоза кишечника провоспалительного типа. Подобные соотношения между ключевыми представителями важнейших групп анаэробной микробиоты кишечника могут быть использованы как для оценки выраженности хронического воспаления, связанного с дисбиозом, так и для эффективного контроля эффективности проводимой терапии.

- Изменения микробиоценоза толстой кишки у пациентов с язвенным колитом и больных целиакией сопровождались значимыми изменениями концентраций метаболитов микробного происхождения в сыворотке крови (метаболический дисбиоз кишечника). Повышение уровня таких соединений как янтарная, фумаровая, 2-гидроксиизовалериановая, индолуксусная и фенилкарбоновые кислоты может указывать на возможную роль этих метаболитов и нарушений в соответствующих метаболических путях (цикл Кребса,

метаболизм триптофана, фенилаланина и тирозина, микробный метаболизм и др.) в развитии и поддержании воспалительного процесса, как в толстой, так и в тонкой кишке. Значимое снижение сывороточных концентраций некоторых провоспалительных метаболитов микробного происхождения (янтарная и 2-гидроксиизовалериановая кислоты) на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином свидетельствует о возможности эффективной коррекции метаболического дисбиоза с помощью метабитиков как у пациентов с язвенным колитом, так и у больных целиакией.

- Полученные клинические данные также позволяют рекомендовать назначение масляной кислоты в комбинации с инулином в дополнение к базисной терапии при язвенном колите и безглютеновой диете при целиакии с целью более быстрого и эффективного купирования основных симптомов заболеваний.

Литература

1. *Thursby E, Juge N.* Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 May 16;474(11):1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
2. *Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB.* Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010 Jul;90(3):859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
3. *Guarner F, Malagelada JR.* Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003 Feb 8;361(9356):512–9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489–0.
4. *Guarnier 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 & Claypool Life Sciences Publishers, 2011: 1–77.
5. *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.
6. *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.
7. *Philpott H, Gibson P, Thien F.* Irritable bowel syndrome – An inflammatory disease involving mast cells. *Asia Pac Allergy.* 2011 Apr;1(1):36–42. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.1.36.
8. *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. doi: 10.1038/mp.2012.77.
9. *Kennedy PJ, 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. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14105.
10. *Ситкин С. И.* Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 3. – С. 43–52.
11. *DuPont AW, DuPont HL.* The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug 16;8(9):523–31. doi: 10.1038/nrgastro.2011.133.
12. *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.
13. *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.
14. *Keren N, Konikoff FM, Paitan Y, Gabay G, Reshef L, Naf-tali 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.
15. *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.
16. *Chang C, Lin H.* Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Feb;30(1):3–15. doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.001.
17. *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.
18. *Kim D, Zeng MY, Núñez G.* The interplay between host immune cells and gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Exp Mol Med.* 2017 May 26;49(5):e339. doi: 10.1038/emmm.2017.24.
19. *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.
20. *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. doi: 10.1086/420823.
21. *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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Quigley EMM. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;14(5):315–320. doi: 10.1038/nrgastro.2017.29.
29. 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.
30. 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.
31. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):327–339.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.
32. 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.
33. Huda-Faujan N, Abdulmir 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.
34. Romagnoli PA, Shenk GK, Pham QM, Maher L, Khanna KM. Commensal metabolite indol-3-propionic acid promotes gut barrier function by regulating IL-22 production during intestinal inflammatory conditions. *J Immunol*. 2016 May 1;196(1) Suppl 67.10.
35. Корниенко Е. А. Роль кишечной микробиоты в развитии целиакии // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 44–51.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Вахитов Т. Я., Орешко Л. С., Жигалова Т. Н., Авалуева Е. Б. Метаболизм сыроворотки 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.
40. 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.
41. Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Жигалова Т. Н., Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Авалуева Е. Б., Суворова М. А., Комличенко Э. В. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 1 (137). – С. 8–30.
42. Парфенов А. И., Быкова С. В., Сабельникова Е. А., Маев И. В., Баранов А. А., Бакулин И. Г., 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., Чернин В. В., Вохмянина Н. В., Пухликова Т. В., Дегтярев Д. А., Дамулин И. В., Мкртумян А. М., Джулай Г. С., Тетруашивили Н. К., Барановский А. Ю., Назаренко Л. И., Харитонов А. Г., Лоранская И. Д., Сайфутдинов Р. Г., Ливзан М. А., Абрамов Д. А., Осипенко М. Ф., Орешко Л. С., Ткаченко Е. И., Ситкин С. И., Ефремов Л. И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Терапевтический архив. – 2017. – Том 89, № 3. – С. 94–107. – DOI: 10.17116/terarkh201789394-107.
43. Dong F, Zhang L, Hao F, Tang H, Wang Y. Systemic responses of mice to dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis using 1H NMR spectroscopy. *J Proteome Res*. 2013 Jun 7;12(6):2958–66. doi: 10.1021/pr4002383.
44. Ooi M, Nishiumi S, Yoshie T, Shiomi Y, Kohashi M, Fukunaga K, Nakamura S, Matsumoto T, Hatano N, Shinohara M, Irino Y, Takenawa T, Azuma T, Yoshida M. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res*. 2011 Sep;60(9):831–40. doi: 10.1007/s00011-011-0340-7.
45. 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.
46. Novak EA, Mollen KP. Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease. *Front Cell Dev Biol*. 2015 Oct 1;3:62. doi: 10.3389/fcell.2015.00062.
47. Heller S, Penrose HM, Cable C, Biswas D, Nakhoul H, Baddoo M, Flemington E, Crawford SE, Savkovic SD. Reduced mitochondrial activity in colonocytes facilitates AMPKα2-dependent inflammation. *FASEB J*. 2017 May;31(5):2013–2025. doi: 10.1096/fj.201600976R.
48. Bernini P, Bertini I, Calabrò A, la Marca G, Lami G, Luchinat C, Renzi D, Tenori L. Are patients with potential celiac disease really potential? The answer of metabolomics. *J Proteome Res*. 2011 Feb 4;10(2):714–21. doi: 10.1021/pr100896s.

49. 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.
50. Белобородова Н. В. Интеграция метаболизма человека и его микробиома при критических состояниях // *Общая реаниматология.* – 2012. – Т. VIII, № 4. – С. 42–54.
51. Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev.* 2016 Jul 15;30(14):1589–97. doi: 10.1101/gad.284091.116.
52. Белобородова Н. В., Ходакова А. С., Байрамов И. Т., Оленин А. Ю. Микробный путь образования фенол-карбоновых кислот в организме человека // *Биохимия.* – 2009. – Т. 74, вып. 12. – С. 1657–1663.
53. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012 Jun 8;336(6086):1262–7. doi: 10.1126/science.1223813.
54. Осипов Г. А., Зыбина Н. Н., Родионов Г. Г. Опыт применения масс-спектрометрии микробных маркеров в лабораторной диагностике // *Медицинский алфавит.* – 2013. – Том 1, № 3 (193). – С. 64–67.
55. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes J, van Tol EA, Tuohy KM. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 2015 Jun;28(1):42–66. doi: 10.1017/S0954422415000037.
56. Belcheva A, Irrazabal T, Martin A. Gut microbial metabolism and colon cancer: can manipulations of the microbiota be useful in the management of gastrointestinal health? *Bioessays.* 2015 Apr;37(4):403–12. doi: 10.1002/bies.201400204.
57. Hold GL. Gastrointestinal Microbiota and Colon Cancer. *Dig Dis.* 2016;34(3):244–50. doi: 10.1159/000443358.
58. Cénit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients.* 2015 Aug 17;7(8):6900–23. doi: 10.3390/nu7085314.
59. Prossberg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2016 Dec;51(12):1407–1415. doi: 10.1080/00365521.2016.1216587.
60. Girbovan A, Sur G, Samasca G, Lupan I. Dysbiosis a risk factor for celiac disease. *Med Microbiol Immunol.* 2017 Apr;206(2):83–91. doi: 10.1007/s00430-017-0496-z.
61. 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.
62. Schulberg J, De Cruz P. Characterisation and therapeutic manipulation of the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Intern Med J.* 2016 Mar;46(3):266–73. doi: 10.1111/imj.13003.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004 Nov;53(11):1617–23. doi: 10.1136/gut.2003.037747.
67. Jacobi CA, Malfertheiner P. *Escherichia coli* Nissle 1917 (Mutaflor): new insights into an old probiotic bacterium. *Dig Dis.* 2011;29(6):600–7. doi: 10.1159/000333307.
68. 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.
69. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician.* 2013 May 15;87(10):699–705.
70. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and prebiotics'. 2017 Feb. Available: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 9 April 2017].
71. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, Corso L, Chérnāvsky 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.
72. Guenther K, Straube E, Pfister W, Guenther A, Huebler A. Severe sepsis after probiotic treatment with *Escherichia coli* NISSLE 1917. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Feb;29(2):188–9. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c36eb9.
73. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. *Lactobacillus* bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2013 May-Jun;47(5):437–9. doi: 10.1097/MCG.0b013e318279abf0.
74. 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.
75. Weber E, Reynaud Q, Suy F, Gagneux-Brunon A, Caricaio 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.
76. Laurell A, Sjöberg K. Probiotics and synbiotics in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Apr;52(4):477–485. doi: 10.1080/00365521.2016.1263680.
77. Wilson B, Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;32 Suppl 1:64–68. doi: 10.1111/jgh.13700.
78. Hallert C, Kaldma M, Petersson BG. Ispaghula husk may relieve gastrointestinal symptoms in ulcerative colitis in remission. *Scand J Gastroenterol.* 1991 Jul;26(7):747–50. doi: 10.3109/00365529108998594.
79. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A,

- González-Huix F, Riera J, González-Lara V, Domínguez-Abascal F, Giné JJ, Moles J, Gomollón F, Gassull MA. Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol*. 1999 Feb;94(2):427–33. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.872_a.x.
80. Capriles VD, Arêas JA. Effects of prebiotic inulin-type fructans on structure, quality, sensory acceptance and glycemic response of gluten-free breads. *Food Funct*. 2013 Jan 19;4(1):104–10. doi: 10.1039/c2fo10283h.
 81. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Ситкин С. И., Карнов 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.
 82. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Celiac Disease'. 2016 Jul. Available at: <http://www.world-gastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/celiac-disease/celiac-disease-english> [Accessed 12.08.2016].
 83. 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.
 84. De Preter V. Metabolomics in the Clinical Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2015 Sep 14;33 Suppl 1:2–10. doi: 10.1159/000437033.
 85. Sagar NM, Cree IA, Covington JA, Arasaradnam RP. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:398585. doi: 10.1155/2015/398585.
 86. Ардатская М. Д. Пробиотики, пребиотики и метабитики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // Медицинский совет. – 2015. – № 13. – С. 94–99.
 87. Ардатская М. Д., Бельмер С. В., Добрица В. П., Захаренко С. М., Лазебник Л. Б., Минушкин О. Н., Орешко Л. С., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Суворов А. Н., Хавкин А. И., Шендеров Б. А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5 (117). – С. 13–50.
 88. Вахитов Т. Я., Чалисова Н. И., Ситкин С. И., Салль Т. С., Шалаева О. Н., Демьянова Е. В., Моругина А. С., Виноградова А. Ф., Петров А. В., Ноздрачев А. Д. Низкомолекулярные компоненты метаболома крови регулируют пролиферативную активность в клеточных и бактериальных культурах // Доклады Академии наук. – 2017. – Том 472, № 4. – С. 491–493. – DOI: 10.7868/S0869565217040284.
 89. Vernia P, Monteleone G, Grandinetti G, Villotti G, Di Giulio E, Frieri G, Marcheggiano A, Pallone F, Caprilli R, Torsoli A. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Dig Dis Sci*. 2000 May;45(5):976–81.
 90. Di Sabatino A, Morera R, Ciccocioppo R, Cazzola P, Gotti S, Tinozzi FP, Tinozzi S, Corazza GR. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov 1;22(9):789–94. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02639.x.
 91. Vernia P. Butyrate in the treatment of ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease Supplements*. 2007 Sep;1(1):27–30. doi: 10.1016/S1594-5804(08)60008-X.
 92. Assisi RF; GISDI Study Group. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008 Sep;54(3):231–8.
 93. 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.
 94. Сарвилина И. Фармакологическое влияние пребиотика Закофальк NMX на молекулярные механизмы развития целиакии // Врач. – 2014. – № 10. – С. 26–31.
 95. Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Абдулганиева Д. И., Абдулхаков Р. А., Алексеева О. П., Барановский А. Ю., Белоусова Е. А., Головенко О. В., Григорьев Е. Г., Костенко Н. В., Низов А. А., Николаева Н. Н., Осипенко М. Ф., Павленко В. В., Парфенов А. И., Полуэктова Е. А., Румянцев В. Г., Тимербулатов В. М., Ткачев А. В., Халиф И. Л., Хубезов Д. А., Чашкова Е. Ю., Шифрин О. С., Щукина О. Б., Алексеенко С. А., Болихов К. В., Валуйских Е. Ю., Головенко А. О., Григорьева Г. А., Жигалова Т. Н., Кашиников В. Н., Куляпин А. В., Лахин А. В., Морозова Н. А., Никитина Н. В., Никулина И. В., Одинцова А. Х., Светлова И. О., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Юрков М. Ю., Яковлев А. А. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению взрослых пациентов с язвенным колитом // Колопроктология. – 2013. – № 3 (45). – С. 4–21.
 96. 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.
 97. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, Martin T, Sparr J, Prokipchuk E, Borgen L. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987 Jun;92(6):1894–8.
 98. 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.
 99. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):763–86. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.038.
 100. 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.
 101. Орешко Л. С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 44 с.
 102. Орешко Л. С. Исторические и клинические аспекты целиакии. – СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2011. – 108 с.
 103. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, Smecuol E, Sánchez MI, Niveloni S, Sugai E, Mauriño E, Bai JC. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis*. 2010 Oct;42(10):685–91. doi: 10.1016/j.dld.2010.03.004.

104. 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.
105. 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.
106. 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. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00296-9.
107. Rinttilä T., Kassinen A, Malinen E, Kroggius 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.
108. 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.
109. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie 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.
110. 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.
111. 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.
112. Лохов П. Г., Арчаков А. И. Масс-спектрометрические методы в метаболомике // Биомедицинская химия. – 2008. – Том 54, № 5. – С. 497–511.
113. Гладилов В. Д., Подольская Е. П. Возможности применения метода ГХ–МС (обзор) // Научное приборостроение. – 2010. – Том 20, № 4. – С. 36–49.
114. Lei Z, Huhman DV, Sumner LW. Mass spectrometry strategies in metabolomics. *J Biol Chem*. 2011 Jul 22;286(29):25435–42. doi: 10.1074/jbc.R111.238691.
115. Вирюс Э. Д., Иванов А. В., Лузянин Б. П., Пальцын А. А., Кубатиев А. А. Масс-спектрометрия в биологии и медицине XXI века // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 4. – С. 68–75.
116. Kohashi M., Nishiumi S, Ooi M, Yoshie T, Matsubara A, Suzuki M, Hoshi N, Kamikozuru K, Yokoyama Y, Fukunaga K, Nakamura S, Azuma T, Yoshida M. A novel gas chromatography mass spectrometry-based serum diagnostic and assessment approach to ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2014 Sep;8(9):1010–21. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.024.
117. van Hees NJ, Giltay EJ, Geleijnse JM, Janssen N, van der Does W. DHA serum levels were significantly higher in celiac disease patients compared to healthy controls and were unrelated to depression. *PLoS One*. 2014 May 19;9(5):e97778. doi: 10.1371/journal.pone.0097778.
118. Мороз В. В., Белобородова Н. В., Бедова А. Ю., Ревельский А. И., Гецина М. Л., Осипов А. А., Саршор Ю. Н., Бучинская А. А., Оленин А. Ю. Разработка и адаптация к условиям клинической лаборатории методик газохроматографического определения фенолкарбоновых кислот в сыворотке крови // Журнал аналитической химии. – 2015. – Том 70, № 4. – С. 418–425. – DOI: 10.7868/S004445021504012X.
119. Wiese DM, Horst SN, Brown CT, Allaman MM, Hodges ME, Slaughter JC, Druce JP, Beaulieu DB, Schwartz DA, Wilson KT, Coburn LA. Serum Fatty Acids Are Correlated with Inflammatory Cytokines in Ulcerative Colitis. *PLoS One*. 2016 May 26;11(5):e0156387. doi: 10.1371/journal.pone.0156387.
120. Zhang A, Sun H, Yan G, Wang P, Wang X. Mass spectrometry-based metabolomics: applications to biomarker and metabolic pathway research. *Biomed Chromatogr*. 2016 Jan;30(1):7–12. doi: 10.1002/bmc.3453.
121. Babushok VI, Linstrom PJ, Reed JJ, Zenkevich IG, Brown RL, Mallard WG, Stein SE. Development of a database of gas chromatographic retention properties of organic compounds. *J Chromatogr A*. 2007 Jul 20;1157(1–2):414–21. doi: 10.1016/j.chroma.2007.05.044.
122. Psychogios N, Hau DD, Peng J, Guo AC, Mandal R, Bouatra S, Sinelnikov I, Krishnamurthy R, Eisner R, Gautam B, Young N, Xia J, Knox C, Dong E, Huang P, Hollander Z, Pedersen TL, Smith SR, Bamforth F, Greiner R, McManus B, Newman JW, Goodfriend T, Wishart DS. The human serum metabolome. *PLoS One*. 2011 Feb 16;6(2):e16957. doi: 10.1371/journal.pone.0016957.
123. Wishart DS, Jewison T, Guo AC, Wilson M, Knox C, Liu Y, Djoumbou Y, Mandal R, Aziat F, Dong E, Bouatra S, Sinelnikov I, Arndt D, Xia J, Liu P, Yallou F, Bjorn Dahl T, Perez-Pineiro R, Eisner R, Allen F, Neveu V, Greiner R, Scalbert A. HMDB 3.0—The Human Metabolome Database in 2013. *Nucleic Acids Res*. 2013 Jan;41(Database issue):D801–7. doi: 10.1093/nar/gks1065.
124. Osipov GA, Verkhovtseva NV. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. *Benef Microbes*. 2011 Mar;2(1):63–78. doi: 10.3920/BM2010.0017.
125. Ktsoyan ZA, Beloborodova NV, Sedrakyan AM, Osipov GA, Khachatryan ZA, Kelly D, Manukyan GP, Arakelova KA, Hovhannisyan AI, Olenin AY, Arakelyan AA, Ghazaryan KA, Aminov RI. Profiles of Microbial Fatty Acids in the Human Metabolome are Disease-Specific. *Front Microbiol*. 2011 Jan 20;2:148. doi: 10.3389/fmicb.2010.00148.
126. Гржибовский А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. – 2008. – № 1. – С. 52–58.
127. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2014. – 287 с.
128. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина. – 1973. – 141 с.
129. Гржибовский А. М. Анализ количественных данных для двух независимых групп // Экология человека. – 2008. – № 2. – С. 54–61.
130. Наследов А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных. – СПб.: Питер, 2011. – 400 с.
131. Гржибовский А. М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 50–58.
132. Гржибовский А. М. Одномерный анализ повторных измерений // Экология человека. – 2008. – № 4. – С. 51–60.
133. Гржибовский А. М. Корреляционный анализ // Экология человека. – 2008. – № 9. – С. 50–60.
134. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr*. 2000 Jun;71(6 Suppl):1682S–7S; discussion 1688S–90S.

135. Kelly G. Inulin-type prebiotics – a review: part 1. *Altern Med Rev*. 2008 Dec;13(4):315–29.
136. 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.
137. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr*. 2009 Feb;101(4):541–50. doi: 10.1017/S0007114508019880.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Sitkin S., Vakhitov T., Tkachenko E., Zhigalova T., Oreshko L., Suvorova M. Not only butyrate-producing bacteria but possibly also *Bacteroides thetaiotaomicron* protects against ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;10(Suppl 1): S489. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw019.868.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. De Palma G, Nadal I, Medina M, Donat E, Ribes-Konickx 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.
150. 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.
151. 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.
152. DeMeo MT, Mutlu EA, Keshavarzian A, Tobin MC. Intestinal permeation and gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Apr;34(4):385–96.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veen 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.
159. 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.
160. 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.
161. Dillon SM, Kibbie J, Lee EJ, Guo K, Santiago ML, Austin GL, Gianella S, Landay AL, Donovan AM, Frank DN, McCarter MD, Wilson CC. Low abundance of colonic butyrate-producing bacteria in HIV infection is associated with microbial translocation and immune activation. *AIDS*. 2017 Feb 20;31(4):511–521. doi: 10.1097/QAD.0000000000001366.

162. Tamura K, Yamamura M, Satomi M. Effect of butyrate on colonic mucosa. *JJPEN Jpn J Parenter Enteral Nutr*. 1995;17:481–4.
163. Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, Ferrier L, Bonnet C, Blotière HM, Galmiche JP. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFκB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut*. 2000 Sep;47(3):397–403. doi: 10.1136/gut.47.3.397.
164. 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.
165. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampayo 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.jnutbio.2010.07.009.
166. Cushing K, Alvarado DM, Ciorba MA. Butyrate and Mucosal Inflammation: New Scientific Evidence Supports Clinical Observation. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Aug 27;6: e108. doi: 10.1038/ctg.2015.34.
167. Lührs H, Kudlich T, Neumann M, Schaubert J, Melcher R, Gostner A, Scheppach W, Menzel TP. Butyrate-enhanced TNFα-induced apoptosis is associated with inhibition of NF-κB. *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, Gleis 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. Hagland HR, Søreide K. Cellular metabolism in colorectal carcinogenesis: Influence of lifestyle, gut microbiome and metabolic pathways. *Cancer Lett*. 2015 Jan 28;356(2 Pt A):273–80. doi: 10.1016/j.canlet.2014.02.026.
171. Zhang T, Ding C, Zhao M, Dai X, Yang J, Li Y, Gu L, Wei Y, Gong J, Zhu W, Li N, Li J. Sodium Butyrate Reduces Colitogenic Immunoglobulin A-Coated Bacteria and Modifies the Composition of Microbiota in IL-10 Deficient Mice. *Nutrients*. 2016 Nov 24;8(12). pii: E728. doi: 10.3390/nu8120728.
172. Zhou D, Pan Q, Xin FZ, Zhang RN, He CX, Chen GY, Liu C, Chen YW, Fan JG. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 7;23(1):60–75. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.60.
173. Xu J, Chen X, Yu S, Su Y, Zhu W. Effects of Early Intervention with Sodium Butyrate on Gut Microbiota and the Expression of Inflammatory Cytokines in Neonatal Piglets. *PLoS One*. 2016 Sep 9;11(9): e0162461. doi: 10.1371/journal.pone.0162461.
174. Arpaia N, Rudensky AY. Microbial metabolites control gut inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Feb 11;111(6):2058–9. doi: 10.1073/pnas.1323183111.
175. Fernando MR, Saxena A, Reyes JL, McKay DM. Butyrate enhances antibacterial effects while suppressing other features of alternative activation in IL-4-induced macrophages. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 May 15;310(10): G822–31. doi: 10.1152/ajpgi.00440.2015.
176. Gantois I, Ducatelle R, Pasmans F, Haesebrouck F, Hautefort I, Thompson A, Hinton JC, Van Immerseel F. Butyrate specifically down-regulates Salmonella pathogenicity island 1 gene expression. *Appl Environ Microbiol*. 2006 Jan;72(1):946–9. doi: 10.1128/AEM.72.1.946–949.2006.
177. Vogt SL, Peña-Díaz J, Finlay BB. Chemical communication in the gut: Effects of microbiota-generated metabolites on gastrointestinal bacterial pathogens. *Anaerobe*. 2015 Aug;34:106–15. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.05.002.
178. Jung TH, Park JH, Jeon WM, Han KS. Butyrate modulates bacterial adherence on LS 174T human colorectal cells by stimulating mucin secretion and MAPK signaling pathway. *Nutr Res Pract*. 2015 Aug;9(4):343–9. doi: 10.4162/nrp.2015.9.4.343.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. Zimmerman MA, Singh N, Martin PM, Thangaraju M, Ganapathy V, Waller JL, Shi H, Robertson KD, Munn DH, Liu K. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Jun 15;302(12): G1405–15. doi: 10.1152/ajpgi.00543.2011.
183. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P, ANR MicroObes consortium, Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD, Blottière H, Leclerc M, Juste C, de Wouters T, Lepage P, Fouqueray C, Basdevant A, Henegar C, Godard C, Fondacci M, Rohia A, Hajdich F, Weissenbach J, Pelletier E, Le Paslier D, Gauchi JP, Gibrat JF, Loux V, Carré W, Maguin E, van de Guchte M, Jamet A, Boumezeur F, Layec S. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):585–8. doi: 10.1038/nature12480.
184. Le Chatelier E., Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T, MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O, Guedon E, Delorme C, Layec S, Khaci G, van de Guchte M, Vandemeulebrouck G, Jamet A, Dervyn R, Sanchez N, Maguin E, Haimet F, Winogradski Y, Cultrone A, Leclerc M, Juste C, Blottière H, Pelletier E, LePaslier D, Artiguenave F, Bruls T, Weissenbach J, Turner K, Parkhill J, Antolin M, Manichanh C, Casellas F, Boruel N, Varela E, Torrejon A, Guarner F, Denariáz G, Derrien M, van Hylckama Vlieg JE, Veiga P, Oozeer R, Knol J, Rescigno M, Brechot C, M'Rini C, Mérieux A, Yamada T. Richness

- of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):541–6. doi: 10.1038/nature12506.
185. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*. 2013 Jan;62(1):146–58. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301805.
 186. Munukka E, Pekkala S, Wiklund P, Rasool O, Borra R, Kong L, Ojanen X, Cheng SM, Roos C, Tuomela S, Alen M, Lahtesmaa 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.
 187. Shenderov BA, Midtvedt T. Epigenomic programing: a future way to health? *Microb Ecol Health Dis*. 2014 May 8;25. doi: 10.3402/mehd.v25.24145.
 188. 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.
 189. 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 рассеянном склерозе изменяется качественный и количественный состав микробиоты кишечника // Медицинский академический журнал. – 2015. – Том 15, № 3. – С. 55–67.
 190. Tarasova E., Abdurasulova I., Matsulevich A., Skulyabin D., Bisaga G., Ermolenko E., Suvorov A., Klimenko V. Intestinal microbiota composition in patients with Multiple Sclerosis. Abstracts of 26th ECCMID Congress, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, Netherlands, 9–12 April, 2016. ESCMID eLibrary. Abstract 4608. P1001.
 191. Kumps A, Duez P, Mardens Y. Metabolic, nutritional, iatrogenic, and artifactual sources of urinary organic acids: a comprehensive table. *Clin Chem*. 2002 May;48(5):708–17.
 192. Вахитов Т. Я. Регуляторные функции бактериальных экзометаболитов на внутрипопуляционном и межвидовом уровнях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.23 – биотехнология. – СПб., 2007–40 с.
 193. Dai ZL, Wu G, Zhu WY. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011 Jan 1;16:1768–86.
 194. Белобородова Н. В., Байрамов И. Т., Оленин А. Ю., Федотчева Н. И. Экзометаболиты некоторых анаэробных микроорганизмов микрофлоры человека // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57, № 1. – С. 95–105.
 195. Russell WR, Hoyles L, Flint HJ, Dumas ME. Colonic bacterial metabolites and human health. *Curr Opin Microbiol*. 2013 Jun;16(3):246–54. doi: 10.1016/j.mib.2013.07.002.
 196. Захарова Ю. В., Сухих А. С. Хроматографический анализ жирных кислот клеточных стенок бифидобактерий с различной гидрофобностью // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2015. – Т. 15, № 6. вып. 6. – С. 776–783.
 197. Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunology*. 2016 May 13;5(5): e82. doi: 10.1038/cti.2016.29.
 198. Thota VR, Dacha S, Natarajan A, Nera J. Eggerthella lenta bacteremia in a Crohn's disease patient after ileocecal resection. *Future Microbiol*. 2011 May;6(5):595–7. doi: 10.2217/fmb.11.31.
 199. Venugopal AA, Szpunar S, Johnson LB. Risk and prognostic factors among patients with bacteremia due to *Eggerthella lenta*. *Anaerobe*. 2012 Aug;18(4):475–8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.05.005.
 200. Gardiner BJ, Tai AY, Kotsanas D, Francis MJ, Roberts SA, Ballard SA, Junckerstorff RK, Korman TM. Clinical and microbiological characteristics of *Eggerthella lenta* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2015 Feb;53(2):626–35. doi: 10.1128/JCM.02926-14.
 201. Hedberg ME, Israelsson A, Moore ER, Svensson-Stadler L, Wai SN, Pietz G, Sandström O, Hernell O, Hammarström ML, Hammarström S. *Prevotella jejuni* sp. nov., isolated from the small intestine of a child with coeliac disease. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2013 Nov;63(Pt 11):4218–23. doi: 10.1099/ij.s.0.052647-0.
 202. Sjöberg V, Sandström O, Hedberg M, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Intestinal T-cell responses in celiac disease – impact of celiac disease associated bacteria. *PLoS One*. 2013;8(1): e53414. doi: 10.1371/journal.pone.0053414.
 203. 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.
 204. 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.
 205. 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.
 206. Sharma U, Upadhyay D, Mewar S, Mishra A, Das P, Gupta SD, Dwivedi SN, Makharia GK, Jagannathan NR. Metabolic abnormalities of gastrointestinal mucosa in celiac disease: An in vitro proton nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;30(10):1492–8. doi: 10.1111/jgh.12979.
 207. Lampropoulou V, Sergushichev A, Bambouskova M, Nair S, Vincent EE, Loginicheva E, Cervantes-Barragan L, Ma X, Huang SC, Griss T, Weinheimer CJ, Khader S, Randolph GJ, Pearce EJ, Jones RG, Diwan A, Diamond MS, Artyomov MN. Itaconate Links Inhibition of Succinate Dehydrogenase with Macrophage Metabolic Remodeling and Regulation of Inflammation. *Cell Metab*. 2016 Jul 12;24(1):158–66. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.004.
 208. Mills EL, Kelly B, Logan A, Costa AS, Varma M, Bryant CE, Tourlomousis P, Däbritz JH, Gottlieb E, Latorre I, Corr SC, McManus G, Ryan D, Jacobs HT, Szibor M, Xavier RJ, Braun T, Frezza C, Murphy MP, O'Neill LA. Succinate Dehydrogenase Supports Metabolic Repurposing of Mitochondria to Drive Inflammatory Macrophages. *Cell*. 2016 Oct 6;167(2):457–470.e13. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.064.
 209. Russell WR, Duncan SH, Scobbie L, Duncan G, Cantlay L, Calder AG, Anderson SE, Flint HJ. Major phenylpropanoid-derived metabolites in the human gut can arise from microbial fermentation of protein. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Mar;57(3):523–35. doi: 10.1002/mnfr.201200594.

210. Qiu Y, Cai G, Su M, Chen T, Liu Y, Xu Y, Ni Y, Zhao A, Cai S, Xu LX, Jia W. Urinary metabonomic study on colorectal cancer. *J Proteome Res.* 2010 Mar 5;9(3):1627–34. doi: 10.1021/pr901081y.
211. Uchiyama K, Yagi N, Mizushima K, Higashimura Y, Hirai Y, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Handa O, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Kuriu Y, Nakanishi M, Otsuji E, Itoh Y, Naito Y. Serum metabolomics analysis for early detection of colorectal cancer. *J Gastroenterol.* 2017 Jun;52(6):677–694. doi: 10.1007/s00535-016-1261-6.
212. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Moschen AR, Kaser A, Obrist P, Fuchs D, Brandacher G, Winkler C, Geboes K, Rutgeerts P, Tilg H. Overexpression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human inflammatory bowel disease. *Clin Immunol.* 2004 Oct;113(1):47–55. doi: 10.1016/j.clim.2004.05.004.
213. Torres MI, López-Casado MA, Lorite P, Ríos A. Tryptophan metabolism and indoleamine 2,3-dioxygenase expression in coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2007 Jun;148(3):419–24. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03365.x.
214. Li L, Huang L, Lemos HP, Mautino M, Mellor AL. Altered tryptophan metabolism as a paradigm for good and bad aspects of immune privilege in chronic inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2012 May 11;3:109. doi: 10.3389/fimmu.2012.00109.
215. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugier L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med.* 2016 Jun;22(6):598–605. doi: 10.1038/nm.4102.
216. Etienne-Mesmin L, Chassaing B, Gewirtz AT. Tryptophan: A gut microbiota-derived metabolites regulating inflammation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017 Feb 6;8(1):7–9. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.7.
217. Assisi RF; GISDI Study Group. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008 Sep;54(3):231–8.