

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Данилова Н.А.¹, Валеева А.Р.¹, Абдулхаков С.Р.^{1,2}, Скороходкина О.В.¹, Абдулхаков Р.А.¹

¹ Казанский государственный медицинский университет

² Казанский федеральный университет

THE ROLE OF MICROBIOTA IN DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Danilova N.A.¹, Valeeva A.R.¹, Abdulkhakov S.R.^{1,2}, Skorokhodkina O.V.¹, Abdulkhakov R.A.¹

¹ Kazan State Medical University

² Kazan Federal University

Данилова Наталья Александровна — кафедра госпитальной терапии, аспирант

Валеева Алина Рамилевна — кафедра клинической иммунологии и аллергологии, аспирант

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кафедра общей врачебной практики, ассистент; КФУ, OpenLab «Генные и клеточные технологии» ИФМиБ, старший научный сотрудник, к.м.н.

Скороходкина Олеся Валерьевна — кафедра клинической иммунологии и аллергологии, профессор, д.м.н.

Абдулхаков Рустам Аббасович — кафедра госпитальной терапии, профессор, д.м.н.

Danilova N. A. — PhD student of the Department of Hospital Therapy

Valeeva A. R. — PhD student of the Department of Allergology and Clinical Immunology

Abdulkhakov S. R. — Department of General Medical Practice, Assistant Professor; KFU, OpenLab Gene and Cell Technologies, senior researcher, PhD

Skorokhodkina O. V. — Department of Allergology and Clinical Immunology, Professor, D. Med. Sc

Abdulkhakov R. A. — Department of Hospital Therapy, Professor, D. Med. Sc

Данилова

Наталья Александровна

Danilova Natalya A.

danilova.natalya.87@mail.ru

Резюме

Изучение роли генетических факторов, кишечной микробиоты и состояния иммунной системы в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника обусловлено продолжающимся ростом заболеваемости язвенным колитом и болезнью Крона, неизвестной этиологией, недостаточно изученным патогенезом данных заболеваний и недостаточной эффективностью существующих методов лечения. В последние годы широко обсуждается роль генетических факторов, детерминирующих предрасположенность к развитию аутоиммунных реакций, приводящих к формированию хронического воспаления, а также ассоциации генетических факторов и определенного состава кишечной микробиоты в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника.

Изменения кишечного микробиома рассматриваются в качестве одного из триггеров формирования аутоиммунного воспаления. При этом ключевым дефектом, предрасполагающим к развитию воспалительных заболеваний кишечника, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками, что приводит к активации Th1, Th2 и Th17 адаптивных субпопуляций лимфоцитов. Не исключается, что именно особенности состава кишечной микробиоты могут быть причиной индукции хронического аутоиммунного воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника.

Ключевые слова: микробиота, цитокины, язвенный колит, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 121–125

Summary

The continuous study of the role of genetic factors, intestinal microbiota, and immune system in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases is due to the ongoing increase of incidences of ulcerative colitis and Crohn's disease, unknown etiology, and insufficiently studied pathogenesis of these diseases, as well as insufficient efficiency of existing treatment methods.

The role of genetic factors determining predisposition to autoimmune reactions leading to chronic inflammation as well as association of genetic factors and particular composition of intestinal microbiota in pathogenesis of inflammatory bowel diseases are discussed recently.

Changes of intestinal microbiome are considered to be one of the triggers of autoimmune inflammation. Violation of recognition of bacterial molecular markers by dendritic cells, leading to activation of Th1, Th2 and Th17 lymphocytes adaptive subpopulations is considered to be the key defect predisposing to inflammatory bowel diseases development. Probably it is the peculiarities of the composition of the intestinal microbiota that can be the cause of chronic autoimmune inflammation induction in inflammatory bowel diseases.

Keywords: microbiota, cytokines, ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel diseases.

Experimental'naya i klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 121–125

На сегодняшний день в мире воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) страдает около 5 миллионов человек, в Европе – 2,2 миллиона человек [1]. Заболеваемость язвенным колитом (ЯК) составляет 500 случаев на 100 000 населения в Европе и 250 случаев на 100 000 человек в Северной Америке; заболеваемость болезнью Крона (БК) несколько ниже: 320 на 100 000 человек в Европе и 200 на 100 000 населения в США [2]. Значительной разницы в заболеваемости между мужчинами и женщинами не выявлено, однако, отмечается, что у женщин заболеваемость БК на 20–30 % выше, чем у мужчин; при ЯК, наоборот, наблюдается небольшое преобладание пациентов мужского пола [3]. По статистике заболеваемость ВЗК выше в городе, чем в сельской местности – 5:1 и продолжает расти среди детей и взрослых во всем мире [4].

Причины, вызывающие ВЗК, до сих пор остаются предметом поиска ученых, патогенез заболеваний раскрыт недостаточно, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения факторов, которые приводят к возникновению ЯК и БК. В настоящее время в патогенезе ВЗК основное внимание уделяется роли генетической предрасположенности, кишечной микрофлоры, влиянию окружающей среды, питания, а также состоянию иммунной системы [1, 5–7].

Показано, что заболеваемость ЯК и БК в США ниже среди женщин, живущих в южных широтах, по сравнению с теми, кто живет в северных широтах [8–11]. Возможно, это обусловлено защитной ролью ультрафиолетового воздействия. Кроме того, имеются данные о том, что витамин Д регулирует проницаемость кишечного барьера, подавляя секрецию IFN- γ и IL-17, продуцируемых соответствующими адаптивными субпопуляциями Т-лимфоцитов, и тем самым способствует сохранению эпителиальной целостности слизистой оболочки кишечника [10].

Уровень витамина Д может оказывать влияние и на эффективность терапии пациентов с ВЗК. В частности, было показано, что у лиц с более высоким уровнем витамина Д в плазме результат терапии препаратами из группы анти-TNF- α был лучше, чем у пациентов с низким уровнем. В связи с этим было сделано предположение, что добавление витамина Д может способствовать повышению эффективности лечения и профилактики ВЗК [12].

Кроме того, в настоящее время в патогенезе ВЗК активно обсуждается роль генетических факторов, детерминирующих предрасположенность к развитию аутоиммунных реакций, приводящих в конечном итоге к формированию хронического воспаления у пациентов с ЯК и БК [13]. Традиционно принято считать, что в патогенезе БК существенную роль играет повышенная функциональная активность Th1 и Th17-лимфоцитов, которые в последующем продуцируют такие цитокины, как IFN- γ , TNF- α и IL-23. В свою очередь при ЯК преобладает Th2-опосредованный иммунный ответ, который предполагает гиперпродукцию соответствующих цитокинов, в том числе IL-5 и IL-13 [14]. Кроме того, предполагается, что развитие аутоиммунного воспаления может быть связано

с нарушением функциональной активности регуляторных Т-лимфоцитов.

Генетическая природа ВЗК подтверждается более высокой частотой встречаемости заболеваний среди монозиготных близнецов, а также высокой частотой семейной заболеваемости, которая в 8–10 раз увеличивается у пробандов. Считается, что генетическая предрасположенность к ВЗК обуславливает большую вероятность заболеть БК, чем ЯК [1].

В 1996 году J.P. Hugot и соавторы опубликовали данные первого генетического скрининга при БК. Авторы показали наличие локуса предрасположенности к БК, локализуемого на 16-й хромосоме человека – он получил название IBD 1 [15]. На сегодняшний день выявлено большое количество генетических маркеров, в частности аллели DR2, DRB1*0103, DRB1*12 и мутации в гене NOD2/CARD 15 на 16 хромосоме, которые предрасполагают к развитию ВЗК [16]. Физиологические функции этих генов были разделены на четыре группы. Первая группа – это гены, отвечающие за регуляцию адаптивного иммунного ответа (IL23R, IL12B, JAK2, STAT3). Вторая группа – гены, участвующие в распознавании компонентов клеточной стенки бактерий (NOD2/CARD 15). Третья группа – гены, которые участвуют в процессе аутофагии (ATG16L, IRGM, ATG5), и последняя группа – это гены, которые отвечают за барьерную функцию слизистого слоя (ECM1, CDH1, LAMB1). Нарушения в работе этих генов могут приводить к утрате толерантности против синантропных бактерий в кишечнике при ЯК и БК [13].

Кроме того, в последние годы большое внимание в патогенезе ВЗК уделяется изменениям кишечной микрофлоры, которые обнаруживаются у пациентов с ЯК и БК, и особенно ассоциации генетических факторов и определенного состава кишечной микрофлоры больных с указанной патологией.

Состав микрофлоры кишечника у пациентов с ВЗК отличается от здоровых людей и, возможно, именно измененный микробиом является тем пусковым механизмом, который в конечном итоге приводит к развитию аутоиммунного воспаления у больных ВЗК [3]. Известно, что микробиом кишечника – это совокупность микроорганизмов, их генных продуктов и соответствующих физиологических функций в желудочно-кишечном тракте человека [17]. Совокупность генов всех представителей микрофлоры – метабеном – представлен в основном бактериальными генами, которые составляют более 90 %, и превышает в 150 раз геном человека [18, 19, 20, 21].

Желудочно-кишечный тракт содержит около 10^{14} бактерий, масса которых составляет около 2 кг [20]. На рубеже XX–XXI веков ученые стали считать микрофлору «метаболическим органом», который выполняет в организме человека определенные функции [22, 23]. Нормальная микрофлора кишечника обеспечивает колонизационную резистентность, осуществляет метаболическую, иммуномодулирующую, детоксикационную функции, участвует в ферментации нерасщепленных компонентов пищи, главным образом, углеводов; кроме того, доказана ее антимуtagenная и антиканцерогенная

роль, связанная со способностью синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты из пищевых волокон [24, 25].

По данным Eckburg и соавт. (2005), пристеночная и просветная флора включает 395 филогенетических групп микроорганизмов, среди них 80 % относятся к микроорганизмам, некультивируемым на питательных средах как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Большинство выделенных микроорганизмов представлены филами *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [26].

В последние годы появились доказательства того, что обсеменение желудочно-кишечного тракта у ребенка происходит еще в интранатальном периоде, так как бактерии присутствуют в амниотической жидкости и плаценте и попадают к ребенку (в т.ч. и в случае здорового новорожденного) от матери, однако, число и разнообразие микроорганизмов в амниотической жидкости достаточно низкое с преобладанием *Proteobacteria* [27–30].

Раннее заселение кишечника *Lactobacillus* и *Prevotella* наблюдается у детей, рожденных естественным путем, тогда как обсеменение существенно большим количеством *Firmicutes* с меньшим разнообразием микроорганизмов и поздней колонизацией наблюдается у новорожденных, родившихся путем кесарева сечения, что предрасполагает к повышенной восприимчивости к некоторым патогенам и повышает риск атопических заболеваний [31]. Дальнейшее заселение желудочно-кишечного тракта ребенка микробиотой связано с грудным или искусственным вскармливанием. При грудном вскармливании антитела матери, которые ребенок получает с грудным молоком, защищают кишечник ребенка от патогенных микроорганизмов [32]. Считается, что формирующийся таким образом состав бактерий в кишечнике оказывает влияние на здоровье ребенка и вероятность развития болезни в будущем через программирование иммунных и метаболических путей [30].

Дети, рожденные от матерей, страдающих ожирением, имеют достоверно значимые отличия в составе микрофлоры кишечника по сравнению с детьми, рожденными от матерей с нормальной массой тела. У детей, рожденных путем кесарева сечения, отмечается более высокая частота ожирения, что связывают с уменьшением представленности *Bifidobacteria*, *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium spp.* и увеличением *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia spp.* и *Clostridium difficile*. Предполагается, что увеличение количества *Clostridium difficile* может приводить к формированию дисбиоза у детей и, таким образом, повышать риск развития ожирения [33].

Однако в ряде других исследований были получены противоположные результаты: у пациентов с избыточным весом и ожирением численность *Bacteroidetes* была повышена, а *Firmicutes* снижена [34] или же разница в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes* у тучных пациентов и лиц с недостатком веса не была обнаружена [35].

Дальнейшее изменение состава микробиоты кишечника происходит в связи с изменением диеты ребенка: так, например, увеличение в кишечнике *Bacteroidetes* связано с введением в рацион твердой

пищи, а также с приемом антибактериальных препаратов и рядом других факторов [36–37]. Диеты животного происхождения способствуют росту толерантных к желчи микроорганизмов: *Alistipes*, *Bilophila* и *Bacteroides*. Диеты с высоким содержанием жиров могут стимулировать рост *Bilophila wadsworthia* (сульфатредуцирующих бактерий), которые являются одной из причин возникновения ВЗК. Диеты на растительной основе повышают количество полисахаридов, усваиваемых различными видами бактерий [33].

Как ранее нами уже упоминалось, изменение кишечного микробиома может рассматриваться в качестве одного из триггеров формирования аутоиммунного воспаления при ВЗК. При этом ключевым дефектом, предрасполагающим к развитию ВЗК, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками, что приводит к активации Th1, Th2 и Th17 адаптивных субпопуляций лимфоцитов [38]. В последнее время в патогенезе ВЗК особое внимание уделяется роли Th17 лимфоцитов, а также секретируемых ими цитокинов [39]. Исследованиями различных авторов показано, что нормальное состояние слизистой оболочки в ее взаимодействии с кишечной микрофлорой является результатом баланса между Th1, Th2, Th17 и регуляторными (Treg) лимфоцитами и, как следствие, баланса выделяемых ими цитокинов [40]. В то же время у больных БК и ЯК слизистая оболочка толстой кишки значительно инфильтрирована активированными CD4+ Т-лимфоцитами [41].

В физиологическом состоянии при возникновении инфекций, вызываемых инвазивными энтеробактериями, факторы врожденного иммунитета эффективно элиминируют данные патогены, что способствует заживлению поврежденной слизистой оболочки без включения механизмов адаптивного иммунитета [42]. В противоположность этому у лиц, генетически предрасположенных к развитию ЯК и БК, реакции врожденного иммунитета являются неэффективными, и стимуляция антигеном приводит к индукции хронического аутоиммунного воспаления в кишечнике, опосредованного Т-лимфоцитами. Воспаление также связано с устойчивостью к Т-клеточному апоптозу, недостаточным ответом к подавляющим сигналам и продолжающейся экспозицией к люминальным антигенам [43].

Имеются данные о влиянии отдельных микроорганизмов на функциональную активность различных адаптивных субпопуляций Т-лимфоцитов. Так, например, род *Candidatus arthromitus*, грамположительный микроорганизм, относящийся к классу *Clostridium*, может стимулировать дифференцировку Th17 лимфоцитов, которые, в свою очередь, секретируя IL-17, привлекают в слизистую оболочку кишечника нейтрофилы и макрофаги. С другой стороны, данные бактерии также стимулируют плазматические клетки, которые синтезируют IgA, блокирующий бактериальные антигены в слизистой оболочке кишечника, и предупреждают возможную инфильтрацию и локальное воспаление посредством поддержания баланса бактерий-комменсалов [44]. Также было показано,

что присутствие грамотрицательной бактерии *Bacteroides thetaiotaomicron* приводит к уменьшению воспаления путем усиленного выведения из ядра вещества RelA, субъединицы ядерного фактора карра В (NF-κB), которое обладает провоспалительными свойствами, повышающими транскрипцию генов при внутриядерной локализации [44]. Данный белковый комплекс относится к рецептору, ответственному за противовоспалительные свойства 5-аминосалициловой кислоты. В свою очередь, такие микроорганизмы, как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis* индуцируют созревание регуляторных Т-лимфоцитов в lamina propria кишечника, стимулируя выработку иммуносупрессивного цитокина IL-10 [44].

В исследовании Biagi и соавт. (2010) доказана взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и увеличением количества грамотрицательных бактерий фила *Proteobacteria*. Уровень IL-8 положительно коррелировал с наличием *Alcaligenes faecalis*, *Leminorella*, *Proteus* и др., а IL-6 положительно коррелировал с *Escherichia coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Yersinia* и *Vibrio*. Уровни как IL-6, так и IL-8 коррелировали с количеством *Bacillus* (*Bacilli*), *Eggerthella lenta* (*Actinobacteria*) и *Eubacterium cylindroides* (*Clostridium* кластер XIVa). С другой стороны, *Eubacterium hallii*, *Eubacterium ventriosum*, *Eubacterium rectale*, *Clostridium nexile* и все представители бактерий *Clostridium* кластер XIVa имели обратную корреляцию с IL-6 и IL-8, принимая участие в системном воспалении [45].

Доказана достоверная связь низкого уровня *Faecalibacterium prausnitzii* с высокими уровнями провоспалительных цитокинов. *Faecalibacterium prausnitzii* обладает противовоспалительным

действием, так как вырабатывает метаболиты, подавляющие активность фактора NF-κB, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа и отвечает за продукцию цитокинов, что приводит к снижению секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL-8, IL-12 и IFN-γ, и увеличивает секрецию противовоспалительного цитокина IL-10 [20, 46].

Несмотря на многочисленные исследования, направленные на раскрытие отдельных звеньев патогенеза ВЗК, в настоящий момент, к сожалению, нет достоверных маркеров, позволяющих идентифицировать единственную причину возникновения ВЗК. Тем не менее, исследования последних лет указывают на значимую роль микробиоты кишечника в формировании аутоиммунного воспаления при ВЗК, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении. Состав микробиоты кишечника отличается на межиндивидуальном (inter-individual level) уровне и зависит от многих факторов: питания, характерного для данного региона, географических условий проживания человека, генетических факторов, реакций иммунной системы, возраста и др. Все эти факторы вместе или по отдельности могут вызывать индивидуальные изменения в составе микрофлоры кишечника [33]. В то же время, учитывая, что состав кишечной микробиоты пациентов с ЯК и БК значительно отличается от микробиоты здоровых добровольцев, кишечному микробиому как возможному этиологическому фактору развития ВЗК уделяется большое внимание [47, 48]. Не исключается, что особенности состава кишечной микробиоты больных ВЗК могут быть причиной индукции хронического аутоиммунного воспаления при данной патологии [44].

Литература

1. Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol*. 2015; 6: 551.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142: 46–54.
3. Legaki E, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7(1): 112–125.
4. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics. *Gastroenterology*. 2013; 145(2): 293–308.
5. Prideaux L, Kang S, Wagner J, et al. Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19 (13): 2906–2918.
6. Yatsunen T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486: 222–227.
7. Scaldaferrri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis. *Journal of Digestive Diseases*. 2007; 8: 171–178.
8. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*. 2012; 61(12): 1686–92.
9. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. 1991; 100(1): 143–9.
10. Cantorna MT, McDaniell K, Bora S, et al. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 2014; 239: 1524–1530.
11. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1504–17.
12. Zator ZA, Cantu SM, Konijeti GG, et al. Pretreatment 25-Hydroxyvitamin D Levels and Durability of Anti-Tumor Necrosis Factor-α Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38(3): 3885–91.
13. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*. 2015; 37: 47–55.
14. Шумилов П. В. Нерешенные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника у детей. Роль пристеночной микрофлоры кишечника. // Педиатрическая фармакология. – 2010. – 5(7). – С. 54–58.
15. Hugot JP et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411 (6837): 599–603.
16. Saez-Lara MJ, Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Gil A. The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria

- in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: a systematic review of randomized human clinical trials. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 505878.
17. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 311(5778): 1355–1359.
 18. Erickson AR, Cantarel BL, Lamendella R, Darzi Y. Integrated Metagenomics/Metaproteomics Reveals Human Host-Microbiota Signatures of Crohn's Disease. *PLoS One*. 2012; 7(11): e49138.
 19. Полуэктова Е. А., Ляшенко О. С., Шифрин О. С. и соавт. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. // РЖГГК. – 2014. – 24 (2). – С.85–91.
 20. Каиштанова Д. А., Егшиатян Л. В., Ткачева О. Н. Участие микробиоты кишечника человека в процессах хронического системного воспаления // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2015. – 17(4). – С.310–317.
 21. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. 2010; 464(7285): 59–65.
 22. Quigley EMM. Gut Bacteria in Health and Disease. *Gastroenterol Hepatol* (NY). 2013; 9(9): 560–569.
 23. Бондаренко В. М., Лиходеев В. Г. Идеи И. И. Мечникова и современная микробиология кишечника человека // Журн. микробиол. – 2008. – 5. – С. 23–29.
 24. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2009; 9: 313–323.
 25. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer // *Nature Reviews Microbiology* AOP. 2014 Oct; 12(10): 661–672.
 26. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 2005; 308(5728): 1635–1638.
 27. Mshvildadze M, Neu J. The infant intestinal microbiome: Friend or foe? *Early Hum. Dev*. 2010; 67–71.
 28. Ткаченко Е. И. Суворова А. Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. – СПб.: ИнформМед, 2009. – 277 с.
 29. Максимова, О. В. Оценка микробиоты кишечника у детей с аллергическими заболеваниями в зависимости от массы тела. – Москва, 2015. – 118 с.
 30. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep*. 2016; 6: 23129.
 31. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr*. 2009; 98(2): 229–238.
 32. Бочков И. А. Особенности формирования аутомикрофлоры у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде (эпидемиологические и микробиологические аспекты). – М.: Автореф. дис. докт. мед. наук. 1998. – 38 с.
 33. Kumar M, Babaei P, Ji B, Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutrition Healthy Aging*. 2016; 4: 3–16.
 34. Schwartz A, Taras D, Schafer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*. 2010; 18: 190–195.
 35. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity*. 2008; 32(11): 1720–1724.
 36. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(1): 4578–4585.
 37. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Composition of the early intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2012; 3(3): 203–220.
 38. Ивашкин В. Т. и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. // Рекомендации «Российской гастроэнтерологической ассоциации», ООО «Ассоциация колопроктологов России» и «Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника» при «Ассоциации колопроктологов России». – 2013. – С. 23.
 39. Galvez J. Role of Th17 cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflammation*. 2014; 3: 14.
 40. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011; 474: 307–317.
 41. MacDonald TT, Monteleone G. Adaptive immunity: Effector and inhibitory cytokine pathways in gut inflammation. In: *Inflammatory bowel disease*. Eds. Targan SR, et al. 2010; 82–91.
 42. Kobayashi KS, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*. 2005; 307: 731–734.
 43. Noble CL, et al. The contribution of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus to disease susceptibility and severity in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 129: 1854–1864.
 44. Miguel J, Sahuquillo A, Agustin IC. Ulcerative Colitis and Microorganisms. *Ulcerative Colitis from Genetics to Complications*. 2011; 41–62.
 45. Biagi B, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010; 5: 10667.
 46. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecal bacterium *prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn's disease patients. *PNAS*. 2008; 105: 16731–6.
 47. Li KY, Wei JP, Gao SY, et al. Fecal microbiota in pouchitis and ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22(40): 8929–8939.
 48. Vrakas S, Mountzouris KC, Michalopoulos G, et al. Intestinal Bacteria Composition and Translocation of Bacteria in Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170034.