



ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОМА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Лоранская И.Д.¹, Халиф И.Л.^{1,2}, Болдырева М.Н.³, Купаева В.А.¹

¹ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России (Москва, Россия)

² ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

³ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва, Россия)

CHARACTERISTIC OF MICROBIOME IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (review)

Loranskaya I.D.¹, Khalif I.L.^{1,2}, Boldyreva M.N.³, Kupaeva V.A.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

² State Scientific Centre of Coloproctology (Moscow, Russia)

³ NRC Institute of Immunology FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Для цитирования: Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Болдырева М.Н., Купаева В.А. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 104–111.

For citation: Loranskaya I.D., Khalif I.L., Boldyreva M.N., Kupaeva V.A. Characteristic of microbiome in inflammatory bowel disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 104–111.

**Лоранская
Ирина Дмитриевна**
Loranskaya Irina D.
gastrormapo@yandex.ru

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

Халиф Игорь Львович — д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии; руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

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

Купаева Виктория Александровна — ассистент кафедры гастроэнтерологии

Резюме

В обзоре рассмотрены современные представления о состоянии микробиома у здоровых людей и его изменение при воспалительных заболеваниях кишечника.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, микробиом

Summary

The review deals modern ideas about state of microbiome in healthy people and its change in inflammatory bowel disease.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, microbiome

Состояние микробиома желудочно-кишечного тракта у здоровых людей

Микробиом кишечника человека является одним из наиболее активно исследуемых микробных сообществ. Это связано с невероятной сложностью его состава и избытком взаимодействий с организмом человека. Все чаще формулируются гипотезы

о вовлеченности кишечной микробиоты в патогенез различных заболеваний, чему с каждым годом появляется все больше подтверждений. Формирование микробиома кишечного тракта человека – многоэтапный процесс [3].



Рисунок 1.
Этапы формирования микробиома кишечника

Figure 1.
Stages of microbiome formation

Многочисленные работы как отечественных, так и зарубежных ученых свидетельствуют в пользу того, что внутриутробно развивающийся плод не является стерильным, а получает от матери какое-то количество индигенных микроорганизмов *in utero*. Массивная же колонизация кишечника здорового доношенного младенца начинается в момент рождения, имеет определенные закономерности и состоит из нескольких последовательных стадий (рис. 1). Первая стадия – «условно асептическая» – берет начало в интранатальном периоде. Вторая – стадия «нарастающей колонизации» – наступает через 10–20 ч после родов и не зависит от степени зрелости, перинатальных условий развития плода и вида вскармливания. В этот период колонизация осуществляется гетерогенными микроорганизмами, в первую очередь аэробными и условно аэробными бактериями, такими как кишечная палочка, стафилококки, клебсиеллы, энтерококки. С 3–5-го дня наступает третья стадия – «трансформация микрофлоры», в результате которой происходит вытеснение бифидофлорой других микроорганизмов. В этот период бифидобактерии становятся основной (резидентной) микрофлорой кишечника. Доминирующее положение бифидофлоры начинает занимать к 5–20 дню жизни ребенка [12].

Филогенетическое разнообразие микробиоты кишечника увеличивается с ростом и развитием ребенка и в конечном итоге приводит к формированию сложного и относительно стабильного сообщества микроорганизмов в возрасте примерно 2–3 лет [46].

Кишечник взрослого человека населяют более 100 триллионов (10^{14}) различных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы и простейшие [14]. По данным молекулярных методов исследования, среди них присутствует более 600 родов бактерий. В преобладающем большинстве они являются облигатными анаэробными организмами типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. Более 90% всех представителей микробиома составляют *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [36].

Общее количество и состав бактерий варьируют в разных сегментах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рис. 2 на цветной вклейке в журнал). Ротовая полость представляет собой экологическую систему, в которой формируется аутохтонная (индигенная) микрофлора. Общее число бактерий в слюне вариабельно и в среднем составляет 10^8 МК/мл, причем анаэробов больше, чем аэробов.

В желудке создаются относительно неблагоприятные условия для микроорганизмов, обусловленные повышенной кислотностью, воздействием протеолитических ферментов, быстрой моторно-эвакуационной функцией и другими факторами, лимитирующими их рост и размножение. Здесь бактерии содержатся в количестве, не превышающем 10^2 – 10^4 в 1 мл содержимого.

Проксимальный отдел тонкой кишки в норме содержит небольшое количество грамположительной флоры, состоящей из лактобацилл и стрептококков, их концентрация – 10^2 – 10^4 в 1 мл содержимого. По мере приближения к дистальным отделам тонкой кишки количество бактерий возрастает до 10^8 в 1 мл содержимого, анаэробы превалируют над аэробами (бактероиды, бифидобактерии, пептококки). Количество микроорганизмов в толстой кишке составляет до 10^{12} /г содержимого, 90% представлено строгими анаэробами [32,2].

При исследовании количественных и качественных показателей микробиоценоза разных отделов ЖКТ здоровых людей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени выявлены представители основных четырех филофитов (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*), но соотношение их различно. Так в ротовой полости преобладают BPP-группа (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromones*), *Streptococcus*, *Veillonella*; в тонкой кишке – BPP-группа, *Streptococcus*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*; в ободочной кишке – BPP-группа, *Ruminococcus*, *Enterobacterium spp.* Доминирующие группы микроорганизмов в прямой кишке аналогичны таковым в ободочной кишке.

Общая бактериальная масса разных ярусов ЖКТ представлена следующим образом: наибольшая бактериальная обсемененность выявлена в ротовой полости – 7,45–7,7 lg ГЭ/обр. (геном-эквивалентов в образце), наименьшая – в тонкой кишке – 3,9–4,0 lg ГЭ/обр.; в ободочной и прямой кишке – 5,2–6,0 lg ГЭ/обр.

Таким образом, в составе мукозной микробиоты ротовой полости и кишечника преобладают представители филотипа *Bacteroidetes*. Вторую позицию занимают представители филотипа *Firmicutes*: *Streptococcus* в слизистой полости рта и тонкой кишки, *Ruminococcus* – в слизистой толстой кишки. На третьей позиции в слизистой полости рта и тонкой кишки также представители филотипа *Firmicutes* – соответственно *Veillonella* и *Ruminococcus*, в слизистой толстой

кишки представители филотипа *Proteobacteria* – *Enterobacterium spp.* Превалирующая микрофлора исследуемых отделов ЖКТ – облигатные анаэробы [1].

Изменения в составе микробиома могут влиять на гомеостаз кишечника. Микробиота толстой кишки ответственна за расщепление углеводов для производства короткоцепочечных жирных кислот, синтез витаминов (витамин К, витамин В12 и фолиевой кислоты) и аминокислот, регулирование жирового обмена [39]. Микробиом активно стимулирует и способствует формированию иммунной системы, которая необходима для защиты организма от патогенов. Разнообразие состава кишечной флоры меняется на фоне диеты, факторов окружающей среды, стресса, образа жизни, приема пробиотиков и антибиотиков [16].

Изменение микробиома желудочно-кишечного тракта при воспалительных заболеваниях кишечника

Значительное количество исследований показало, что нарушение состава микробных популяций в ЖКТ связано как с острыми инфекциями, так и хроническими заболеваниями, к которым относятся воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника (СРК), метаболические заболевания и аутоиммунные расстройства. В настоящее время активно обсуждается взаимосвязь микробиоты кишки и иммунного ответа хозяина в патогенезе ВЗК, а также потенциальные терапевтические стратегии, связанные с влиянием на кишечную экосистему [9].

ВЗК – группа хронических рецидивирующих заболеваний ЖКТ, к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [44]. В Северной Америке и Европе в настоящее время зарегистрировано около 3,7 миллиона больных ВЗК [6]. Более того, за последние два десятилетия, в Китае, Индии, Южной Корее [45] и Саудовской Аравии [1] наблюдается увеличение показателей заболеваемости, что, вероятно, связано с быстрой индустриализацией данных регионов.

БК трансмурально поражает один или несколько отделов пищеварительного тракта, тогда как ЯК ограничивается вовлечением в воспалительный процесс только слизистой оболочки толстой кишки.

Клинические проявления ВЗК были четко определены много лет назад. Тем не менее, этиология и патогенез данных заболеваний до конца неизучены. Основополагающую роль в развитии ВЗК играет генетическая предрасположенность. Подчеркивается участие в патогенезе и других факторов: дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечная микробиота и различные факторы окружающей среды [8].

Микробиом значительно влияет на структуру и функции иммунной системы слизистой оболочки кишечника; иммунная система, в свою очередь, оказывает влияние на состав и свойства микробиома. Врожденный иммунитет играет ведущую роль в регулировании барьерной функции эпителия кишечника по отношению к микробиоте

и ее компонентам. Физиологическое состояние кишечника является результатом баланса между эффекторными (Th_1 , Th_2 , Th_{17}) и регуляторными (Treg) клетками, определяющими иммунологическую толерантность по отношению к антигенам аутологичной микрофлоры. Исследования экспериментальных энтероколитов подтверждают иммунологическую гипотезу патогенеза ВЗК человека: связь их развития с дефектами врожденной и адаптивной иммунной системы.

Способность различать патогенные и непатогенные бактерии отчасти обусловлена двумя главными системами образ-распознающих рецепторов: семейство TLRs (toll-подобные рецепторы) и молекулы NOD/CARD (от англ. Nucleotide-binding oligomerization domain/caspase recruitment domain – нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации/домен, привлекающий каспазы). TLRs (toll-подобные рецепторы) – трансмембранные рецепторы (рис. 3 на цветной вклейке). TLR2 в сочетании с TLR1 и TLR6 связывает пептидогликан, липопротеины, липотейхоевую кислоту и другие компоненты грамположительных бактерий, антигены микобактерий и грибы. TLR4 – главный рецептор для липополисахарида (ЛПС) стенки бактерий, а TLR5 – для белка (флагеллина) жгутиков бактерий. В эндосоме TLR3 взаимодействует с двунитевой вирусной РНК, TLR7 и TLR8 – с однонитевой вирусной РНК, TLR9 – с регионами CpG (цитозин-фосфат-гуанин) ДНК бактерий и вирусов. В цитоплазме клеток расположен рецептор NOD2, распознающий мурамилдипептид стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий. Патогенез ВЗК связан с изменением сигнальной функции данных рецепторов. Вследствие этого нарушаются трансмембранная и внутриклеточная рецепция бактериальных структур, процессинг антигенов и внутриклеточная бактерицидность. Это, в свою очередь, ведет к патологической активации врожденного и адаптивного иммунитета и развитию хронического воспаления.

Заболевание	Источник материала	Тип	Семейство	Виды	Возможные механизмы
СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ПОЛЕЗНЫХ БАКТЕРИЙ					
ЯК и БК	Тонкая кишка, фекалии	<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Бутират↓, противовоспалительный эффект↓ (ИЛ-10↓, NF-ИЛ-12↑, ИФ-γ↑, ФНО-α↑, ИЛ-8↑, NF-κB активация)
ЯК	Фекалии	<i>Firmicutes</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Roseburia hominis</i>	Бутират↓
БК	Фекалии	<i>Firmicutes</i>	<i>Veillonellaceae</i>	<i>Dialister invisus</i>	Пропионат↓, ацетат↓
БК	Фекалии	<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcaceae</i>	<i>Ruminococcus albus</i>	Деградация целлюлозы↓, ацетат
БК	Фекалии	<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcaceae</i>	<i>Ruminococcus callidus</i> <i>Ruminococcus bromii</i>	Деградация полисахаридов↓ (крахмал, ксилан)
ЯК и БК	Тонкая кишка, фекалии	<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcaceae</i>	<i>Butyricicoccus spp.</i>	Бутират↓
ЯК и БК	Тонкая кишка, фекалии	<i>Firmicutes</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Anaerostipes spp.</i>	Бутират↓
ЯК и БК	Тонкая кишка, фекалии	<i>Firmicutes</i>	<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Dorea spp.</i>	Формиат↓, ацетат↓
ЯК и БК	Тонкая кишка, фекалии	<i>Actinobacteria</i>	<i>Coriobacteriaceae</i>	<i>Coriobacteriaceae spp.</i>	Лактат↓, формиат↓, ацетат↓
ЯК и БК	Фекалии	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis spp.</i>	Фолат↓, Treg↓
БК	Фекалии	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	Иммунная система (нарушение баланса Th1/Treg), <i>H.hepaticus</i> -индуцированный колит↑
БК	Фекалии	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides vulgatus</i>	<i>E.coli</i> -индуцированный колит↑
УВЕЛИЧЕНИЕ ЧИСЛА ПАТОБИОНТОВ					
БК	Тонкая кишка	<i>Proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichia coli</i>	Провоспалительные цитокины↑ (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ФНО-α)
ЯК и БК	Толстая кишка	<i>Proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	pks+ <i>Escherichia coli</i>	Колибактин↑, повреждение ДНК↑
БК	Тонкая и толстая кишка	<i>Proteobacteria</i>	<i>Pseudomonadaceae</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	Повреждение эпителиальных клеток↑
ЯК и БК	Фекалии	<i>Proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Salmonella spp.</i>	Нарушение иммунной системы (баланс Th1/Th2)
ЯК и БК	Фекалии	<i>Proteobacteria</i>	<i>Desulfovibrionaceae</i>	<i>Bilophila wadsworthia</i> , <i>Desulfovibrio spp.</i> , <i>Desulfuromonas spp.</i>	H2S↑, токсические продукты↑, бутират↓, нарушение иммунной системы (Th1)
ЯК и БК	Фекалии, толстая кишка	<i>Proteobacteria</i>	<i>Campylobacteraceae</i>	<i>Campylobacter concisus</i>	ИЛ-8↑, провоспалительный эффект↑ (ИЛ-6↑, ИЛ-12, ФНО-α, NF-κB)
ЯК и БК	Фекалии	<i>Proteobacteria</i>	<i>Campylobacteraceae</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	ИЛ-8↑, провоспалительный эффект↑ (ИЛ-1b↑, ФНО-α↑)
ЯК и БК	Фекалии	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	Токсины↑, нарушение функции эпителиальных клеток, провоспалительные цитокины ↑ (ИЛ-8)
БК	Фекалии	<i>Actinobacteria</i>	<i>Coriobacteriaceae</i>	<i>Atopobium parvulum</i>	H2S↑, нарушение функции митохондрий
ЯК и БК	Фекалии	<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium scindens</i> ↓, первичные билирные кислоты↑, вторичные билирные кислоты↓

Таблица 1.
Изменения микробиома кишки при ВЗК

Примечание:
ЯК – язвенный колит,
БК – болезнь Крона

Table 1.
Changes in the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease

Снижение количества полезных бактерий при воспалительных заболеваниях кишечника

Известно, что у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона достоверно снижено число полезных комменсальных бактерий, населяющих желудочно-кишечный тракт [15,20,30]. Несколько исследований, основанных на проведении метагеномного анализа, доказали, что, прежде всего, это представители типа *Firmicutes*. Среди *Firmicutes* в кишечнике пациентов с ВЗК уменьшено количество *Clostridium* (кластеры XIVa и IV). Кластер *Clostridium* XIVa включает следующие виды: *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Eubacterium*, *Coproccoccus*, *Dorea* и *Butyrivibrio*. Кластер *Clostridium* IV состоит из *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* и *Anaerofilum* [38].

Faecalibacterium prausnitzii (*F. prausnitzii*) (тип *Firmicutes*, класс *Clostridia*), которая принадлежит к кластеру *Clostridium* IV, распространена в меньшем количестве в образцах фекалий и биоптатах подвздошной кишки пациентов с болезнью Крона по сравнению со здоровой группой [27,23]. *F. prausnitzii* активно продуцирует бутират, метаболизируя полисахариды, полученные из пищи. Бутират играет ключевую роль в энергетическом обеспечении колоноцитов, улучшает кишечный барьер, предотвращает транслокацию бактерий из просвета кишечника во внутреннюю среду организма и тормозит рост опухолевых клеток [22].

Sokol et al. показали, что дефицит *F. prausnitzii* играет важную роль в возникновении послеоперационного рецидива болезни Крона в форме илеита. Для оценки иммуномодулирующих свойств *F. prausnitzii* проанализировали ее противовоспалительные эффекты как *in vitro* (клеточные модели), так и *in vivo* (индуцирование колита у мышей с помощью 2,4,6-тринитробензолсульфонокислоты (ТНБС)). Стимуляция мононуклеарных клеток периферической крови *in vitro* с применением *F. prausnitzii* привела к значительному снижению уровней продуцирования ИЛ-12 и ИФН- γ и увеличению секреции ИЛ-10. Пероральное введение живого штамма *F. prausnitzii*, либо его надосадочной жидкости заметно уменьшало тяжесть ТНБС-индуцированного колита и корректировало дисбиоз, что подтверждено с помощью количественного ПЦР в реальном времени. *F. prausnitzii* проявляет противовоспалительное действие частично из-за секретируемых метаболитов, способных блокировать активацию транскрипционного фактора NF- κ B и продукцию ИЛ-8. Эти результаты показывают, что поддержание равновесия микробиоты с использованием *F. prausnitzii* в качестве пробиотика является многообещающей стратегией в лечении БК и ЯК [37].

Наиболее многочисленными представителями микробиоты кишечника человека являются *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* (тип *Firmicutes*, класс *Clostridia*). Их численность также снижается при ВЗК. В образцах фекалий пациентов с ВЗК количество *Ruminococcus albus* (*R. albus*), *Ruminococcus callidus* (*R. callidus*) и *Ruminococcus bromii* (*R. bromii*) снижено в 5 раз по сравнению с контрольной группой [20]. *R. albus* путем разложения клетчатки

производит ацетат, используемый другими бактериями (*F. prausnitzii* и *Roseburia* spp.) для получения бутирата. В то время как *R. callidus* и *R. bromii* могут ферментировать сложные полисахариды, включая крахмал и ксилан, продукты деградации которых являются важными источниками энергии для микроорганизмов кишечника [13].

Анализ фекальной микробиоты пациентов с ВЗК показал уменьшение количества *Bifidobacterium adolescentis* (*B. adolescentis*) (тип *Actinobacteria*, класс *Actinobacteria*), продуцирующих фолаты. Существует мнение о наличии корреляции между уменьшением биодоступности фолата и увеличением риска развития колоректального рака при длительном течении язвенного колита.

Biasco G. et al изучили влияние фолата на пролиферацию эпителия слизистой оболочки прямой кишки у пациентов с длительным анамнезом язвенного колита. Выделено две группы больных, одна из которых получала фолиевую кислоту (15 мг/сут), другая – плацебо. Пролиферацию клеток биоптатов прямой кишки, инкубированных в культуральной среде, содержащей бромдезоксисуридин (синтетический нуклеозид, аналог тимидина, используемый для выявления пролиферирующих клеток в живых тканях), анализировали с помощью иммуногистохимических методов. Фрагменты биоптатов просматривались на момент включения в исследование и через три месяца после начала терапии. По сравнению с исходными значениями после трех месяцев лечения у пациентов, получавших фолиевую кислоту, наблюдалось значительное снижение частоты появления меченых клеток (0,1836 $\pm$ 0,0278 против 0,1023 $\pm$ 0,0255; $p < 0,01$). Напротив, значительных пролиферативных изменений в группе плацебо не было отмечено. Эти результаты свидетельствуют о том, что добавление фолата способствует регулированию пролиферации клеток слизистой оболочки прямой кишки у пациентов с длительным анамнезом язвенного колита. Это может быть использовано для профилактики развития колоректального рака у этих пациентов [7].

Представители филотипа *Bacteroides* составляют преобладающую часть микробиоты кишечника и играют важную роль в метаболических процессах. *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) (тип *Bacteroides*, класс *Bacteroidia*) оказывает благотворное влияние на иммунную систему хозяина. *B. fragilis* производит полисахарид А, который признан фактором симбиоза, оказывающим противовоспалительное действие, индуцируя секрецию ИЛ-10, который, в свою очередь, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-17, ИЛ-23 и ФНО- α [43]. Mazmanian S. K. et al доказали, что *B. fragilis* защищает стерильных мышей в эксперименте от развития колита, вызванного *Helicobacter hepaticus* (комменсальная бактерия с патогенным потенциалом). У животных, которые имеют в кишечнике *B. fragilis* без продукции полисахарида А, усиливалось образование провоспалительных цитокинов и возникало воспаление

слизистой оболочки кишки [26]. *Bacteroides vulgatus* (*B. vulgatus*) устраняет у гнотобиотических мышей *Escherichia coli* (*E. coli*)-индуцированный колит [42].

Количество *B. fragilis* и *B. vulgatus* в образцах фекалий пациентов с болезнью Крона снижено по сравнению со здоровой группой [20].

Увеличение числа патобионтов при воспалительных заболеваниях кишечника

Имеются данные, подтверждающие увеличение количества ряда бактерий, которые имеют потенциально патогенные свойства и называются патобионтами, у пациентов с ВЗК [33]. К примеру, в нескольких исследованиях микробиома кишечника обнаружено расширение спектра типа *Proteobacteria* при ВЗК. Тип *Proteobacteria* состоит из 6 классов: *Alphaproteobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Gammaaproteobacteria*, *Deltaproteobacteria*, *Epsilonproteobacteria* и *Zetaproteobacteria* [28]. Количественное повышение *Enterobacteriaceae* у пациентов с БК представляет отдельный интерес вследствие того, что ряд родов этого семейства обладает значительными патогенными свойствами. Действительно, стоит отметить, что *E. coli* – наиболее изучаемый за последние 10–15 лет в контексте этиологии БК микроорганизм. При БК слизистая подвздошной кишки колонизирована *E. coli* в 36,7% случаев по сравнению с 6,2% у здоровых лиц [10]. Более того, повышенные уровни anti-*E. coli* ОмрС антител наблюдаются у 55% пациентов с БК и лишь у 5% здоровых людей. При этом содержание anti-*E. coli* ОмрС антител нередко коррелирует с тяжестью заболевания. Значимая часть *E. coli*, ассоциированных с БК, обладает способностями к адгезии к эпителиоцитам слизистой оболочки, внедрению в них, а также к активной репликации внутри макрофагов. Данный фенотип микроорганизма получил название адгезивно-инвазивные *E. coli* (АИЕС). Установлено, что несмотря на общие фенотипические характеристики, штаммы АИЕС, выделенные от больных БК, обладают определенной гетерогенностью. Наиболее изученным штаммом является LF82, и большинство патогенетических закономерностей ассоциации АИЕС с БК в литературе описано на его модели [25].

Обсуждается роль *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Salmonella spp.* (тип *Proteobacteria*, класс *Gammaaproteobacteria*) в развитии ВЗК. Действительно, индуцирование мышей *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) вызывает у них развитие колита [17].

Молекулярный анализ биоптатов слизистой подвздошной кишки пациентов с БК, выполненный с помощью ПЦР, выявил присутствие *Pseudomonas spp.* в 58% образцов, тогда как в здоровой группе – лишь у 33% [41].

Сальмонеллезная инфекция является одной из главных проблем в мире. Нарушая баланс в соотношении Th1/Th2, бактерия способствует развитию воспаления в кишечной стенке [35]. Интересно, сальмонелла не может индуцировать колит у NOD1

и NOD2-дефицитных мышей, что говорит о чувствительности бактерии данным белкам [18].

Класс *Deltaproteobacteria* (тип *Proteobacteria*) включает сульфат-редуцирующие бактерии, количество которых увеличивается у пациентов с ВЗК. Данные бактерии ухудшают течение заболеваний ЖКТ путем продуцирования сульфата водорода (H_2S) и других токсичных продуктов жизнедеятельности, а также путем снижения доступности полезных метаболитов, таких как бутират [29].

Devkota et al. показали, что употребление диеты с избыточным содержанием насыщенных жиров приводит к увеличению количества сульфат-редуцирующей комменсальной бактерии *Bilophila wadsworthia* (*B. wadsworthia*). Колонизация *B. wadsworthia* генетически восприимчивых ИЛ-10^{-/-} мышей приводила к Th1-опосредованному воспалению толстой кишки [25]. Другие сульфат-редуцирующие бактерии, такие как *Desulfovibrio spp.* и *Desulfuromonas spp.*, распространены у пациентов с ВЗК в большей степени по сравнению со здоровыми людьми. Это установлено в исследовании Rowan F. et al при исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки здоровых добровольцев (n=19), а также пациентов с острым (n=10) и хроническим ЯК (n=10) [34].

Семейство *Campylobacteraceae* (тип *Proteobacteria*, класс *Epsilonproteobacteria*) участвует в патогенезе ВЗК. Недавние исследования показывают, что представительство *Campylobacter concisus* (*C. concisus*) и *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) в биоптатах или образцах фекалий пациентов с ВЗК больше, чем у группы сравнения. Прикрепление к эпителиальным клеткам кишки *C. concisus* и *C. jejuni* вызывает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО-α [24].

Инфекция *Clostridium difficile* (*C. difficile*) является серьезным осложнением у пациентов с ВЗК, ухудшая течение заболевания. Накопленные данные свидетельствуют о том, что индуцированный антибактериальными препаратами дисбиоз, может вызвать расцвет *C. difficile* при наличии ВЗК. Воздействие антибиотиков ингибирует превращение первичных желчных кислот во вторичные, опосредованное комменсальными бактериями. Поскольку вторичные желчные кислоты, такие как дезоксихолевая кислота, могут препятствовать росту *C. difficile*, их нарушенное образование ослабляет устойчивость комменсальной микробиоты к колонизации *C. difficile* [40].

Заключение

Роль микробиоты в развитии воспаления кишечной стенки при ВЗК до сих пор однозначно не выяснена. Дискутабельным остается вопрос: может ли дисбиоз быть одной из причин заболеваний, или все-таки является их следствием. С появлением

новых молекулярно-генетических методов исследования появляется возможность более детально изучить микробиом, определить фенотип заболевания и прогнозировать ответ на терапию в будущем.

Литература | Reference

1. Atlas. Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika: diagnostika i lechenie / pod red. prof. Halifa I. L., chlen-korr. RAN Shelygina YU. A. SPb: Gippokrat. – 2017. – 116 S.
2. Loranskaya I. D., Boldyreva M. N., Lavrent'eva O. A. Sostav mukoznoj mikroflory zheludочно-kishechnogo trakta pri sindrome razdrazhennogo kishechnika. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2013. – № 3. – S. 15–22.
3. Pristenochnaya mikroflora kishechnika // I. D. Loranskaya i dr. – M.: Prima Print, 2015. – 100 S.
4. Chaplin A. V., Rebrikov D. V., Boldyreva M. N. Mikrobiom cheloveka // VESTNIK RGMU. – 2017. – № 2. – S. 5–13.
5. Al-Mofarreh M. A., Al-Mofleh I. A. Emerging inflammatory bowel disease in Saudi outpatients: a report of 693 cases // Saudi J Gastroenterol. – 2013. – № 19. – P. 16–22.
6. Ananthakrishnan A. N. Epidemiology and risk factors for IBD // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2015. – № 12. – P. 205–17.
7. Biasco G., Zannoni U., Paganelli G. M. et al. Folic acid supplementation and cell kinetics of rectal mucosa in patients with ulcerative colitis // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1997. – № 6. – P. 469–471.
8. Cho J. H., Brant S. R. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease // Gastroenterology. – 2011. – № 140. – P. 1704–12.
9. Clemente J. C., Ursell L. K., Parfrey L. W. et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view // Cell. – 2012. – № 148. – P. 1258–70.
10. Darfeuille-Michaud A., Boudeau J., Bulois P. et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease // Gastroenterology. – 2004. – № 127. – P. 412–421.
11. Devkota S., Wang Y., Musch M. W. et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice // Nature. – 2012. – № 487(7405). – P. 104–8.
12. Fanaro S., Chierici R., Guerrini P. et al. Intestinal microflora in early infancy: composition and development // Acta paediat. – 2003. – V. 91(441). – P. 48–55.
13. Flint H. J., Bayer E. A., Rincon M. T. et al. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis // Nat. Rev. Microbiol. – 2008. – № 6. – P. 121–131.
14. Floch M. H. Intestinal microecology in health and wellness // J Clin Gastroenterol. – 2011. – № 45. – P. 108–10.
15. Frank D. N., Amand A. L. St, Feldman R. A. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2007. – № 104. – P. 13780–13785.
16. Frick J. S., Autenrieth I. B. The gut microflora and its variety of roles in health and disease // Curr Top Microbiol Immunol. – 2013. – № 358. – P. 273–89.
17. Garrett W. S., Gallini C. A., Yatsunenko T. et al. Enterobacteriaceae act in concert with the gut microbiota to induce spontaneous and maternally transmitted colitis // Cell Host Microbe. – 2010. – № 8. – P. 292–300.
18. Geddes K., Rubino S., Streutker C., et al. Nod1 and Nod2 regulation of inflammation in the *Salmonella* colitis model // Infect. Immun. – 2010. – № 78. – P. 5107–5115.
19. Hugot J. P., Chamaillard M., Zouali H. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease // Nature. – 2001. – № 411. – P. 599–603.
20. Kang S., Denman S. E., Morrison M. et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray // Inflamm. Bowel Dis. – 2010. – № 16. – P. 2034–2042.
21. Khor B., Gardet A., Xavier R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease // Nature. – 2011. – № 474. – P. 307–17.
22. Lopez-Siles M., Khan T. M., Duncan S. H. et al. Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic *Faecalibacterium prausnitzii* can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth // Appl. Environ. Microbiol. – 2012. – № 78. – P. 420–428.
23. Machiels K., Joossens M., Sabino J. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis // Gut. – 2014. – № 63. – P. 1275–1283.
24. Man S. M., Kaakoush N. O., Leach S. T. et al. Host attachment, invasion, and stimulation of proinflammatory cytokines by *Campylobacter concisus* and other non-*Campylobacter jejuni* *Campylobacter* species // J. Infect. Dis. – 2010. – № 202. – P. 1855–1865.
25. Martinez-Medina M., Garcia-Gil L. J. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2014. – № 5(3). – P. 213–27.
26. Mazmanian S. K., Round J. L., Kasper D. L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease // Nature. – 2008. – № 453. – P. 620–625.
27. Morgan X. C., Tickle T. L., Sokol H. et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment // Genome Biol. – 2012. – № 13. – P. R79.
28. Mukhopadhyay I., Hansen R., El-Omar E. M. et al. IBD – what role do Proteobacteria play? // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – № 9. – P. 219–230.
29. Muyzer G., Stams A. J. The ecology and biotechnology of sulphate-reducing bacteria // Nat. Rev. Microbiol. – 2008. – № 6. – P. 441–454.
30. Nagao-Kitamoto H., Kamada N. Host-microbial Crosstalk in Inflammatory Bowel Disease // Immune Netw. – 2017. – № 17(1). – P. 1–12.
31. Ogura Y., Bonen D. K., Inohara N. et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease // Nature. – 2001. – № 411. – P. 603–6.
32. Qin J. J., Li R. Q., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. – 2010. – № 464. – P. 59–65.
33. Rehman A., Lepage P., Nolte A. et al. Transcriptional activity of the dominant gut mucosal microbiota in chronic inflammatory bowel disease patients // J. Med. Microbiol. – 2010. – № 59. – P. 1114–1122.
34. Rowan F., Docherty N. G., Murphy M. et al. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis // Dis. Colon Rectum. – 2010. – № 53. – P. 1530–1536.
35. Ruby T., McLaughlin L., Gopinath S. et al. *Salmonella*'s long-term relationship with its host // FEMS Microbiol. Rev. – 2012. – № 36. – P. 600–615.
36. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body // PLoS Biol. – 2016. – 14: e1002533.
37. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2008. – № 105. – P. 16731–16736.
38. Sokol H., Seksik P., Rigottier-Gois L. et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. – 2006. – № 12. – P. 106–111.
39. Sonnenburg J. L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism // Nature. – 2016. – № 535. – P. 56–64.

40. Theriot C.M., Koenigsnecht M. J., Carlson P. E. et al. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection // *Nat. Commun.* – 2014. – № 5. – P.3114.
41. Wagner J., Short K., Catto-Smith A.G. et al. Identification and characterisation of *Pseudomonas* 16S ribosomal DNA from ileal biopsies of children with Crohn's disease // *PLoS One.* – 2008. – 3: e3578.
42. Waidmann M., Bechtold O., Frick J. S. et al. *Bacteroides vulgatus* protects against *Escherichia coli* induced colitis in gnotobiotic interleukin-2-deficient mice // *Gastroenterology.* – 2003. – № 125. – P.162–177.
43. Wexler H. M. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2007. – № 20. – P.593–621.
44. Wilson J.C., Furlano R. I., Jick S. S. et al. Inflammatory bowel disease and the risk of autoimmune diseases // *J Crohns Colitis.* – 2016. – № 10. – P.186–93.
45. Wong S.H., Ng S. C. What can we learn from inflammatory bowel disease in developing countries? // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2013. – № 15. – P.313.
46. Yatsunenkov T., Rey F. E., Manary M. J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature.* – 2012. – № 486. – P.222–7.

К статье

Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника (стр. 104–111)

To article

Characteristic of microbiome in inflammatory bowel disease (p. 104–111)

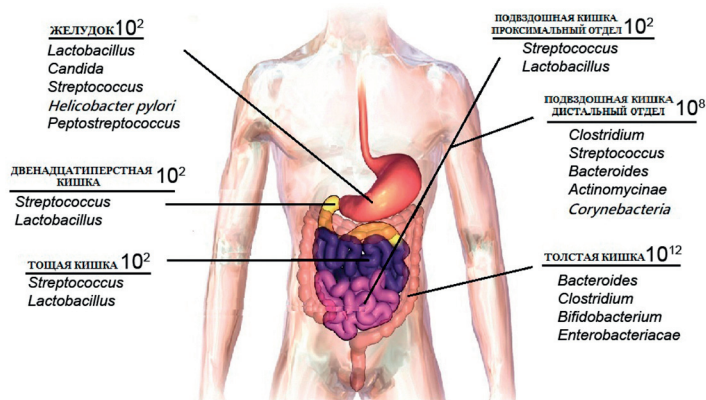


Рисунок 2.

Микробная колонизация и концентрация в разных отделах желудочно-кишечного тракта

Figure 2.

Microbial colonization and concentration in different parts of the gastrointestinal tract

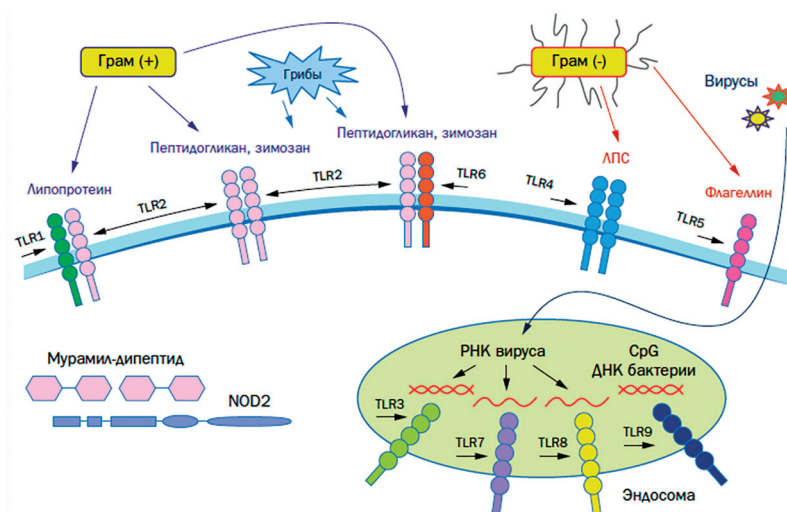


Рисунок 3.

Рецепторы патоген-ассоциированных молекулярных структур (Караулов А. В. с соавт., 2012)

Figure 3.

Receptors of pathogen-associated molecular structures (Karaulov A. V. et al., 2012)