

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Першко А. М., Гриневич В. Б., Соловьев И. А., Шотик А. В., Курило Д. П.
Военно-Медицинская Академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)

PRIVATE THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Pershko A. M., Grinevich V. B., Solovyov I. A., Shotik A. V., Kurilo D. P.
Military Medical Academy named after S. M. Kirov (St Petersburg, Russia)

Для цитирования: Першко А. М., Гриневич В. Б., Соловьев И. А., Шотик А. В., Курило Д. П. Частные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 140–149.

For citation: Pershko A. M., Grinevich V. B., Solovyov I. A., Shotik A. V., Kurilo D. P. Private the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 140–149.

Курило Денис Петрович
Kurilo Denis P.
kurildns@yandex.ru

Першко А. М. — д.м.н., профессор, ассистент 2 клиники (терапии усовершенствования врачей)
Гриневич В. Б. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий 2 клиники (терапии усовершенствования врачей)
Соловьев И. А. — д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской хирургии
Шотик А. В. — ассистент 2 клиники (терапии усовершенствования врачей)
Курило Д. П. — адъюнкт кафедры военно-морской хирургии
Pershko A. M. — MD, Professor, assistant of 2 the clinic (therapy of advanced medical)
Grinevich V. B. — MD, Professor, honored doctor of the Russian Federation, head of the 2 clinic (therapy improvement of doctors)
Solovyov I. A. — MD, Professor, head of the Department of naval surgery
Shotik A. V. — assistant of the 2 clinic (therapy of advanced medical)
Kurilo D. P. — adjunct of the Department of naval surgery

Резюме

Актуальность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) обуславливается ростом первичной заболеваемости, а также неопознанностью механизмов их патогенеза.

Цель данного обзора — рассмотреть основные и наиболее принципиальные закономерности изменений генома, иммунной системы, роль и участие кишечной микрофлоры в патогенезе этих заболеваний.

Данный обзор является обобщением накопленной информации о связи генетической, иммунологической и экспозомной концепции, их роли и влиянии на развитие ВЗК.

Результаты. Сделан вывод о том, что патогенетический каскад воспаления при ВЗК начинается с изменений микробиоты и появлении в кишечнике неизвестных антигенов, которые, при определенных генетически детерминированных дефектах иммунной системы, инициируют каскад воспалительных реакций, формирующих клиническую картину болезни Крона (БК) или язвенного колита (ЯК). Патогенез **ВЗК однозначно связан с изменениями в экологических факторах.**

Заключение. Самыми перспективными целями для терапевтического вмешательства в ближайшем будущем с целью снижения воспалительных реакций будут являться кишечная микрофлора и диета.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), патогенез ВЗК, иммунитет, геном, экспозом, ген NOD2/CARD15, ген IL-23R, аутофагия, Т-клетка, микробиом, кишечная микробиота, ребиозис

Summary

The relevance of inflammatory bowel disease (IBD) is caused by the growth of primary morbidity, as well as the lack of identity of the mechanisms of their pathogenesis.

The purpose of this review — to consider the basic and most fundamental laws of genome changes, the immune system, the role and participation of intestinal microflora in the pathogenesis of these diseases.

The report is a synthesis of the accumulated information about the relationship of genetic, immunological and exposomes concept, their role and influence on the development of IBD.

Results. It is concluded that the pathogenetic cascade of inflammation in IBD begins with changes in microbiota and the appearance of unknown antigens in the intestine, which, in certain genetically determined defects of the immune system, initiate a cascade of inflammatory reactions that form a clinical picture of Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC). The pathogenesis of IBD is unambiguously linked to changes in environmental factors.

Conclusion. The most promising targets for therapeutic intervention in the near future to reduce inflammatory reactions will be intestinal microflora and diet.

Key words: inflammatory bowel diseases (IBD), Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), pathogenesis of IBD, imun, genome, exposome, NOD2/CARD15 gene, IL-23R gene, autophagy, T-cell, microbiome, intestinal microbiota, rebiosis

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), были и остаются одной из актуальнейших проблем современной гастроэнтерологии [1], [2], [3]. Первичная заболеваемость ВЗК не только не стабилизировалась за последние годы, но и постоянно растет. Несмотря на впечатляющий объем исследований, проводимых в последние годы при ВЗК, причины и механизмы развития этих заболеваний остаются до конца не познанными. Большинство исследователей [3] сходятся во мнении, что развитие ВЗК является результатом сложных взаимодействий генетических, микробных, экологических и других факторов, вовлеченных в процесс регу-

ляции иммунной системы. Вместе с тем, выделить решающий фактор и последовательность событий, приводящих к развитию ЯК и/или БК у конкретного пациента, представляется чрезвычайно трудоемким процессом и медициной будущих столетий. Реализация этой идеи потребует колоссальных затрат в конкретном лечебном заведении для создания высокотехнологических лабораторий в области генетики, иммунологии, микробиологии, диетологии и др. С учетом этих обстоятельств, представляется целесообразным рассмотреть основные и наиболее принципиальные закономерности изменений генома, иммунной системы, а также роль и участия кишечной микрофлоры в патогенезе этих заболеваний.

Геном

Изучение ВЗК в настоящее время немыслимо без выяснения генетических характеристик больного организма. Установлено, что они играют важную роль как в восприимчивости к ВЗК, реализуя свой потенциал через регуляцию иммунной системы, так и в серьезности их клинических проявлений. В пользу участия генетических факторов в развитии ВЗК в литературе приводится достаточно убедительных доводов, а именно:

- существенные этнические и/или расовые отличия в заболеваемости БК и ЯК;
- повышенный риск заболеваемости БК и ЯК среди сиблингов (братья и сестры пробанда);
- отсутствие риска заболеваемости ВЗК у супругов, один из которых страдает БК или ЯК;
- полное генетическое сходство монозиготных близнецов, страдающих ВЗК;
- ассоциация генетических маркеров ВЗК с аутоиммунными заболеваниями;
- сочетание ВЗК с врожденными генетическими синдромами;
- экспериментальные модели ВЗК, воспроизводимые изменением генной структуры лабораторных животных.

Первое наблюдение и описание семейной заболеваемости язвенным колитом принадлежит Kirsner and Spencer в 1963 году [4]. Факт семейного «накопления» ЯК и БК в настоящее время признается всеми авторами. Частота наследственной предрасположенности при этих заболеваниях колеблется от 3,7% до 31,05%. Среди родственников пробанда 1-й степени родства, ВЗК встречается в 10–15 раз чаще, чем в общей популяции. Генетическую

предрасположенность в развитии этого заболевания доказывают и наблюдения за близнецами. Полное совпадение по ВЗК наблюдается примерно у половины монозиготных близнецов. Семейная форма ВЗК характеризуется более ранним началом заболевания, большей протяженностью поражений, а также большей частотой рецидивирования и развития осложнений.

Спустя 30 лет, когда появилась возможность исследования генов, обнаружена связь БК с 16 хромосомой [5]. В 2001 г. был выявлен и изучен при БК первый ген NOD2/CARD15 (локус 1 ВЗК, расположенный на 16 хромосоме) с тремя вариантами нуклеотидных полиморфизмов –R702 W, G908R и L1007fs [6], [7]. Наличие мутантного гена NOD2/CARD15 увеличивает риск развития БК в популяции в 20–40 раз [8]. На клиническом уровне этого гена ассоциируются со стенозирующим поражением тонкой кишки и увеличением потребности в хирургическом лечении. Было установлено [9], что мутация гена NOD2/CARD15 приводит к избыточной активации NF-κB и как, следствие этого, избыточной секреции провоспалительных цитокинов. Сигналом для активации NOD2/CARD15 служит воздействие компонентов бактериальной стенки. Согласно другой гипотезе, мутации этого гена также приводят к снижению продукции клетками Панета альфа-дефензинов, являющихся регулятором состава патогенной и комменсальной флоры кишечника. Вместе с тем, генетический полиморфизм, обнаруженный в пределах этих генов, не полностью объясняет патогенез и фенотипические проявления БК. Связь ВЗК с NOD2 отсутствует у пациентов из Азии, что, по-видимому,

подтверждает факт вовлечения полиморфизма других генов и то, что различные и специфичные гены могут отвечать за развитие ВЗК у населения разных этнических групп.

В последующие годы были обнаружены локусы, предположительно ответственные за развитие БК, на хромосомах 1, 3–7, 10, 12, 16, 19. Особое внимание среди них акцентируется на генах, кодирующих процессы аутофагии. В 2016 г. Ёсинори Осуми – специалист по клеточной биологии из Японии – стал Нобелевским лауреатом в области физиологии и медицины. Открытия автора привели к новой парадигме в нашем понимании того, как клетка перерабатывает свое содержимое и открыли путь к пониманию фундаментальной важности аутофагии для множества физиологических процессов, таких как адаптация к голоду, ответ на бактериальную и вирусную инфекцию, стресс и др. В настоящее время открыто уже более тридцати генов АТГ, программирующих процесс аутофагии. Если мутировать или отключить эти гены, то процесс аутофагии происходить не будет. В 2007 г. был идентифицирован первый нуклеотидный полиморфизм гена ATG16L1 и несколько позже – полиморфизм генов IRGM и LRRK2, которые ассоциировались с развитием БК. Полагают, что продукт гена ATG16L1 является белком-регулятором и главным образом отвечает за образование аутофагосомы. Роль нуклеотидных полиморфизмов генов IRGM и LRRK2 менее ясна. Высказывается точка зрения, согласно которой продукты этих генов играют важную роль в регуляции процессов защиты клетки от бактериальной инфекции, а также на финальных стадиях деградации субстрата аутолизосом. Сейчас учёные всего мира тестируют лекарственные препараты, которые смогут направленно воздействовать на процессы аутофагии при ВЗК. Это фундаментальным образом может изменить наш подход к лечению пациентов с ЯК и БК [10].

Среди других генетических факторов, предрасполагающих к развитию ВЗК, активно обсуждается полиморфизм гена рецептора IL23 и ассоциированные с ним нарушения цитокиновой оси IL23/Th17 [11], [12]. Показано, что IL-23, взаимодействуя с рецепторами IL-23R, расположенных на лимфоцитах Th-17, стимулирует их рост и дифференцировку, а также секрецию IL-17. Кроме того, рецепторы IL-23R экспрессируются на множестве других клеток и могут непосредственно активировать популяцию макрофагов, естественных клеток убийц, моноцитов и дендритных клеток, которые также секретируют IL-17. Последний является одним из ключевых цитокинов, ответственных за секрецию провоспалительных цитокинов и механизмы поддержания иммунологической толерантности тканей. Обнаружено высокое содержание IL-17 в тканях слизистой оболочки кишечника у пациентов с ЯК и БК [11]. Аналогичные изменения отмечались и у пациентов с ревматоидным полиартритом и бронхиальной астмой. Примечательно, что распространенность полиморфизма гена IL-23R *также зависела от расовых и этнических особенностей и преимущественно встречалась среди населения Европейских стран, но не среди населения стран Азии* [12]. Остается не ясным влияние различных

вариантов рецептора IL-23R на фенотип БК. Этому вопросу будет посвящен следующий проект, в котором планируется протестировать 10 наиболее распространенных вариантов рецептора примерно у 1000 пациентов с известными вариантами БК. Полученные данные открывают новый возможный путь к более специфической терапии при ЯК и БК.

В 2012 г. международная ассоциация генетики ВЗК представила результаты мета-анализа ранее опубликованных исследований генома человека при БК и ЯК, тем самым расширив число генных локусов восприимчивости к этим заболеваниям до 160. В общей сложности исследовалось около 200000 одиночных нуклеотидных полиморфизмов, связанных с развитием таких известных аутоиммунных и инфекционных заболеваний как сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, болезнь Бехтерева, целиакия, общий вариабельный иммунодефицит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз печени, псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона и язвенный колит, туберкулез, проказа и др.. Один из самых ярких результатов проведенной работы заключался в том, что 110 из 163 локусов были общими между ЯК и БК и только 30 локусов непосредственно ассоциировались с БК и 23 – с ЯК. Полученные результаты подтверждают положение о том, что семейная предрасположенность по БК может приводить к повышенному риску возникновения ЯК, и наоборот. Другой непосредственный вывод – 70% генных полиморфизмов, выявляемых при ВЗК, ассоциируются с другими аутоиммунными и инфекционными заболеваниями и, в особенности, к предрасположенности к туберкулезу и проказе. Иными словами, складывается впечатление, что иммунная система, ассоциированная с кишечником, при ВЗК реагирует с собственной микробиотой как с инфекционными возбудителями туберкулеза и проказы. Это может оживить дискуссию о роли этих организмов в развитии ВЗК. Высказывается точка зрения, согласно которой в самое ближайшее время возможно значительное расширение списка мутантных генов и специфических мутаций, ассоциированных с ВЗК, и в будущем будет начата работа по созданию национальных регистров и банков ДНК больных с ВЗК.

Такой неистовый поиск генетических ассоциаций с ВЗК оправдан не только с точки зрения фундаментальных исследований, но также имеет и практическое приложение. На самом деле, генетические маркеры могут помочь идентифицировать подгруппы пациентов с ВЗК, например тех, кто из них наиболее вероятно будет отвечать на биологическую терапию, прогнозировать развитие лекарственной устойчивости и риск осложнений. Последние исследования также показывают, что развитие ЯК или БК находится в прямой зависимости от числа аллелей, которые носит каждый пациент. Другими словами, чем больше нагрузка ВЗК-ассоциированных генов, тем выше риск развития ВЗК. Вместе с тем, 160 генных полиморфизмов, которые ассоциируются с развитием ЯК или БК, являются ответственными за развитие ВЗК лишь в 25% всех случаев, и даже если новые

генные ассоциации будут найдены, существенно этот процент не увеличится. Таким образом, что может объяснить этот «генетический вакуум» или «недостаточная наследственность» при ВЗК? Одной из возможностей является взаимодействие между генами риска (ген-ген), а с другой – взаимодействие генов и окружающей среды, или, скорее всего, комбинация эпистазисов с изменением их под влиянием окружающей среды. Все эти варианты являются разумными и работоспособными, но их исследование сопряжено с огромными техническими трудностями из-за крайней сложности экспериментального исследования биологических

взаимодействий на функциональном уровне, и потому, что только совсем малая часть факторов окружающей среды, среди миллионов других, являются доказанными с развитием БК или ЯК.

Таким образом, при ответе на вопрос, чего мы достигли при исследовании генома ВЗК на сегодняшний день? – можно сказать следующее: генетические ассоциации и неоднородности при ВЗК являются преобладающими, но в одиночку объяснить развитие ВЗК не в состоянии, взаимодействия ген-ген и ген-окружающая среда должны быть предметом будущих исследований, для того чтобы лучше понять патогенез развития этих заболеваний.

Иммунот

Генетическая гипотеза органично вписывается в иммунологическую концепцию происхождения ВЗК. Среди многочисленных генетически детерминированных иммунологических нарушений первоначальным звеном в развитии хронического воспаления рассматривают изменения барьерных функций эпителия и распознавания антигена. Общеизвестно, что кишечный барьер включает апикальные мембраны энтероцитов, клеточные контакты, соединительнотканые элементы, процесс апоптоза, явления повреждения и антигенные воздействия. Энтероциты – основной тип клеток, образующий этот барьер. Их межклеточные плотные контакты контролируют полярность, дифференциацию и пролиферацию этих клеток. Плотные контакты также контролируют проницаемость этого барьера, которая может меняться в ответ на действие различных сигналов (пищевых и бактериальных антигенов, цитокинов и др.). Кроме этого, эпителий кишечника покрыт гелеобразным слоем слизи. Секреция муцина бокаловидными клетками стимулируется нейрогенными факторами и действием факторов внешней среды. Помимо защиты эпителия от прямого контакта с кишечным содержимым, муцин служит барьером от адгезии и инвазии патогенных бактерий и вирусов. Установлено, что избыточная проницаемость кишечного барьера сопровождается напряжением механизмов адаптации, срыв которых приводит к возникновению различного рода заболеваний. При ВЗК проницаемость кишечного барьера существенно нарушается. При этом изменяется плотность межклеточных соединений и снижается продукция слизи, что позволяет антигенам проникать в собственную пластинку слизистой оболочки. Важную роль в этом процессе играют изменения кишечной микрофлоры и повышенная секреция цитокинов TNF- α и IL-13.

В норме передача информации клеткам иммунной системы о поступивших антигенах в субэпителиальный слой воспринимается с помощью Toll-подобных рецепторов, экспрессированных на фагоцитах и дендритных клетках. Дальнейшая передача антигенной информации с Toll-подобных рецепторов у здорового человека преимущественно стимулирует рост и активность Т-супрессоров. Этим достигается состояние иммунологической толерантности. Напротив, при ВЗК аналогичный

процесс сопровождается стимуляцией роста и активности различных субпопуляций Т-хелперов. Принято считать, что БК главным образом ассоциируется с Th-1 и Th-17 иммунным ответом, тогда как ЯК с Th-2. Типичный Th-1 ответ доминирует при участии IL-12, IL-17A, IFN- γ и TNF- α , тогда как при ЯК он характеризуется высокой продукцией IL-5 и IL-13. Как следствие, дефективный апоптоз Т-клеток можно видеть при БК, но не при ЯК. Представленные данные поддерживают концепцию различий в клинических и патологических фенотипах язвенного колита и болезни Крона, связанных с различиями в цитокин-опосредованной иммунорегуляции. Остается не ясным, как инициируется развитие ВЗК, что начинает первичный иммунный ответ и что обуславливает его продолжение, вместе с воздействием факторов окружающей среды и генома человека. Несмотря на этот пробел в знаниях, эта парадигма была полезна при изучении каждой из форм ВЗК и сыграла существенную роль в разработке новых видов терапии на основе указанных выше профилей цитокинов.

Важно отметить, что до недавнего времени, исследования патогенеза ВЗК были практически полностью сконцентрированы на изучении иммуноопосредованного воспаления в стенке кишки. Это, очевидно, оправдано, но теперь очевидно, что этого не достаточно, чтобы полностью понять механизмы повреждения тканей при БК и ЯК, и что исследование иммунных реакции должно быть оценено в контексте в экспосом-микробиом полученных взаимодействий. Важным этапом в эволюции знаний об иммунитете в ВЗК было осознание того, что врожденные иммунные ответы могут иметь более непосредственное отношение к патогенезу заболевания, чем приспособительные реакции, хотя оба этапа и происходят одновременно, но, вероятно, действуют на различных стадиях формирования болезни. Дополнительное ключевое понятие основывается на четких доказательствах того, что в норме контроль за гомеостазом кишечного иммунитета зависит от реципрокной и активной регуляции между кишечной микробиотой и различными иммунными и неиммунными клетками слизистой. Эпителиальные клетки, клетки Панета, дендритные клетки, Т и В лимфоциты секретируют целый ряд растворимых факторов, которые регулируют количество и качество микроорганизмов

в просвете кишки; по аналогии, различная просветная микробиота определяет развитие и дифференцировку лимфоидных фолликулов, продукцию антител и эффекторных и регуляторных Т-клеток в слизистой кишки. Таким образом, любое изменение по обе стороны от поверхности раздела просвета может привести к нарушению регуляции баланса и спровоцировать воспаление. Аномальная иммунная реактивность поддерживает воспаление и дальнейшее тканевое повреждение при ВЗК, и одновременно является сложным комплексом, в котором участвует как врожденный, так и адаптивный иммунитет.

Другой аспект, который необходимо изучить в отношении реакций иммунитета при ВЗК, это эволюция взглядов в патогенезе всех аутоиммунных заболеваний за последние десятилетия. В 1980-х и 1990-х годах иммунология практически исключительно занималась Т- и В-клетками. В 2000-х годах фокус сместился на врожденные иммунные клетки, такие как эпителиальные и дендритные клетки, макрофаги, натуральные киллеры, и в настоящее время на клетки других тканей, которые могут быть действующими участниками иммунного воспаления. К таким клеткам относятся мезенхимальные клетки эндотелия, кератиноциты,

тромбоциты, а также бесклеточные компоненты внеклеточного матрикса. С принятием расширенной позиции о том, что есть иммунитет, и что поддерживает воспаление, и особенно хроническое воспаление, есть необходимость признать решающее значение в понимании биологических взаимодействий, в частности с компонентами микробиоты. В связи с ВЗК, их патофизиология более не будет рассматриваться как зависимая исключительно от реакции традиционных иммунных клеток на микробные элементы, но также, и как зависимая от эпителиальных, мезенхимальных, эндотелиальных и нервных клеток. Именно этот общий тканевой ответ, определяющий острую или хроническую природу иммунного ответа в развитии кишечного воспаления, и связанных с ним тканевых реакций – ангиогенеза, лимфангиогенеза, регенерации и фиброза.

Итак, в ответ на вопрос, каково место иммунитета в патогенезе ВЗК, можно ответить следующее – тканевой ответ при ВЗК включает в себя гораздо большее число компонентов, чем ранее было принято считать: и иммунные, и неиммунные клетки участвуют в врожденных и адаптивных реакциях, и в конечном итоге должны рассматриваться в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Экспосом

Термин «экспосом» относится ко всем воздействиям, которым подвержены люди независимо от способа контакта, всему, что спонтанно присутствует в природе, также как и всему, что существовало ранее, но было искусственно изменено людьми или создано заново. В рамках этого широкого определения – «микробиом» или кишечная микробиота в частности, также являются частью экспосома, с той лишь разницей, что кишечная микробиота является эндогенным компонентом, в то время как все остальное – экзогенным. Важность экспосомы, и, что еще более важно, как наглядно и быстро она изменилась под влиянием человеческой эволюции, не может быть переоценена в патогенезе ВЗК [13]. Это наглядно демонстрируют результаты эпидемиологических исследований. Если в Европе и Америке до сих пор прослеживалось отчетливое различие по частоте возникновения заболевания между севером и югом, то в последние годы уровень заболеваемости существенно возрос в южных и развивающихся странах, включая Россию. При этом анализировались значения различных факторов: диетического, экономического, социального, образовательного и др. выводы неутешительные. По мнению большинства авторов [14], [13], [15] рост заболеваемости и распространенности ВЗК идет параллельно социально-экономическому развитию населения и адаптации к западному образу жизни. Следовательно, наблюдаются такие факторы как стресс, изменения диеты, курение, использование оральных контрацептивов, а также улучшение гигиенических условий жизни, в частности уменьшения загрязненности пищевых продуктов, улучшения условий их хранения и др.

Действительно, поскольку генетические факторы человека остаются относительно стабильными, ответ на вопрос следует искать в новых факторах окружающей среды и образа жизни. Веским основанием, подтверждающим это положение, является рост заболеваемости ВЗК у иммигрантов 2 поколения. В частности, было установлено, что у взрослых, мигрирующих из регионов с низкой заболеваемостью, в регионы с более высокой заболеваемостью ВЗК, язвенный колит и болезнь Крона развиваются крайне редко, однако у подростков и у детей мигрантов первого поколения, наблюдается такой же высокий риск и развитие заболеваемости, как и у коренного населения.

В контексте этого разговора, чрезвычайно важное, если не первостепенное значение, приобретают формирующиеся новые пристрастия в питании современного человека: преобладание в пище рафинированных продуктов и уменьшение пищевых волокон, «вестернизация» диет, а также добавление к пище различного рода пищевых добавок. Большинство авторов предполагают [10], что диета влияет на состав и метаболическую активность микрофлоры кишечника и, что это, в свою очередь, может оказывать влияние на иммунные и воспалительные реакции, которые имеют далеко идущие последствия для здоровья хозяина. Действительно, бактериальная флора – жизненно необходимый компонент сложных организмов, представляющих собой надорганизменную систему, состоящую из доминирующего многоклеточного организма и специфической бактериальной поликультуры – эндоекосистемы. Различные факторы, приводящие к нарушению равновесия между макроорганизмом и эндогенной экосистемой, вызывают

закономерные морфофункциональные изменения различных органов по различным механизмам, связанным с нарушением потока метаболитов, регуляторных веществ, токсикантов и других нутриентов.

До сих пор не удалось идентифицировать конкретные пищевые ингредиенты или пищевые привычки с сильной ассоциацией риска для ВЗК. Надежная доказательная база присутствует только в отношении некоторых макро- и микронутриентов, а также ряда пищевых добавок. Доказанными диетическими факторами, влияющими на риск развития ВЗК, по мнению ряда исследователей [10] является избыточное потребление в пищу жиров и омега-6 жирных кислот, а также уменьшения в рационе пищевых волокон. Предполагается, что избыток омега-6 жирных кислот в рационе питания, которые в организме человека метаболизируются до арахидоновой кислоты, предшественника провоспалительных эйкозаноидов, способствует развитию, при определенных условиях, хронического воспаления в кишечнике. Кроме того, диета, обогащенная липидами, оказывает сильное влияние на желчные кислоты, принимающих активное участие в процессе переваривания жиров и оказывающих бактериостатическое действие на рост и развитие кишечной микрофлоры. В свою очередь, низкое содержание в рационе пищевых волокон достоверно ассоциируется с повышенным риском развития болезни Крона, но не язвенного колита. Получены многообещающие результаты исследования короткоцепочечных жирных кислот – бутирата, пропионата и ацетата, уровень которых значимо растет при включении в рацион пищевой клетчатки [16], [17], [18], [19]. Эти кислоты являются важным источником энергии для колоноцитов и обладают рядом противовоспалительных свойств: ингибированием деацетилазы гистонов предупреждается активация фактора транскрипции NF- κ B, что сопровождается снижением концентрации миелопероксидазы, циклооксигеназы-2 и молекул адгезии. Они также ингибируют продукцию интерферона-гамма и повышают число рецепторов, активируемых индукторами пероксисом (PRAR- γ) на поверхности колоноцитов, что опосредует противовоспалительные эффекты (27). Кроме того, бутират может действовать как сигнальная молекула для специфических, связанных с G-протеином рецепторов GPR-41 и GPR-43 на поверхности иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки кишечника. Предполагается, что эти рецепторы играют важную роль в иммунном контроле активности микрофлоры кишечника [17]. Уменьшение в кишечнике бактерий рода *Faecalibacterium prausnitzii*, продуцирующих бутират из пищевой клетчатки, достоверно ассоциируется с развитием ВЗК во многих исследованиях. С этих позиций вполне разумным могло бы показаться предложение об увеличении в рационе пациентов с БК пищевой клетчатки, по меньшей мере, на стадии полной клинической ремиссии. Полученные результаты исследований неоднозначны. Так, по данным одних авторов [20], обогащение рациона питания экспериментальных животных инулином приводило к восстановлению более здорового состава кишечной микрофлоры

и уменьшению проявлений метаболического синдрома. Вместе с тем, другие авторы [21] проявляют большую осторожность такого подхода мотивируя это тем, что под воздействием инулина микрофлора полностью не восстанавливается, а наоборот, формируется новое микробное сообщество с непредсказуемым влиянием на организм хозяина. Так, в эксперименте показано, что у мышей, которых вскармливали рационом, обогащенным инулином, с низким или высоким содержанием липидов, под воздействием декстрансульфата натрия развивался чрезвычайно тяжелый колит [21]. Более того, длительное кормление мышей с дисбактериозом, который развивался вследствие генетически детерминированных иммунных нарушений, диетой с повышенным содержанием клетчатки приводило к редкой и смертельной форме рака печени [10].

Дисбаланс определенных микронутриентов в пище также способен влиять на микрофлору кишечника. Так, при целенаправленном исследовании населения в Норвегии выявлена положительная связь между содержанием железа в питьевой воде, уменьшением сульфатредуцирующих бактерий и развитием ВЗК. Полученные результаты были подтверждены и в эксперименте на моделях животных. При этом Норвегия отличается одним из самых высоких показателей заболеваемости ВЗК в мире.

Другим изменением в рационе питания современного человека, начиная с середины 20-го века, является добавление в пищевые продукты различного рода биологически активных добавок. Многие из них являются синтетическими соединениями, с которыми ранее не соприкасались кишечная микрофлора и организм хозяина. Безопасность их применения в производстве пищевых продуктов базируется главным образом на результатах экспериментальных исследований: в эксперименте на животных они не должны вызывать острую токсичность и развитие злокачественных новообразований. Однако при этом не учитываются более тонкие механизмы, а именно, риск развития заболеваний у хозяина с генетически детерминированными иммунными нарушениями, характер изменений кишечной микрофлоры и вероятность развития хронического воспаления. Так, недавно было установлено [19], что заменитель сахара – мальтодекстрин, увеличивает адгезию *Escherichia coli* к эпителиальной поверхности кишечника, и одновременно подавляет аутофагию клеток кровяного эпителия, что в конечном итоге приводит к высокой бактериальной колонизации кишечника этими бактериями. Одним из следствий этих изменений является разрушение плотных клеточных контактов из-за фосфорилирования легких цепей миозина, что приводит к потере барьерной функции кишечника. Более того, наличие искусственного подсластителя в пищевых продуктах имеет сильную корреляцию с показателями микробного дисбиоза и потерей толерантности к глюкозе [22]. Представлены доказательства, что моющие средства, попадающие в пищевые продукты, в эксперименте вызывали определенные изменения в кишечной экосистеме и сопровождалась отягчающим метаболическим синдромом при

экспериментальном колите. Еще одним классом пищевых добавок, разрешенных к использованию в пищевой промышленности, являются эмульгаторы: карбоксиметилцеллюлоза и полисорбат 80 (P80). Добавление эмульгаторов в кулинарные изделия позволяет поддерживать желаемые текстуры и предотвращать их разделение на отдельные части, например, масляные и водные слои. В эксперименте установлено, что карбоксиметилцеллюлоза и P80 способствуют избыточному бактериальному в тонкой кишке и облегчают транслокацию бактерий, формируя при этом определенный фенотип кишечного воспаления. Высказывается точка зрения, что эти вещества могут способствовать росту заболеваемости ИБС и, в особенности, метаболическим синдром [23], [24]. Кроме того, добавление в рацион питания карбоксиметилцеллюлозы и P80 увеличивало частоту возникновения хронического колита у мышей [25].

Потенциал несбалансированной диеты в риске развития ВЗК может выйти далеко за пределы его воздействия непосредственно на пациента, но и может влиять также и на его дальнейшие поколения. Диетически модифицированные овцы с избыточным весом дают потомство с персистирующим кишечным воспалением и фиброзом, что дает право предположить о возможности влияния пищевого поведения матери во время беременности на риски развития ВЗК, и причем не только в следующем поколении, и что некоторые индивидуумы могут уже быть рождены с скрытым ВЗК, который может проявиться в более поздние периоды жизни [26].

Таким образом, представленные результаты исследований позволяют полагать, что диетические факторы оказывают прямое воздействие на эпителиальные и иммунные клетки кишечника, а также способны опосредованно модулировать иммунный гомеостаз путем изменений кишечной микрофлоры. Несмотря на то, что кишечная экосистема проявляет высокую стабильность и устойчивость к краткосрочным возмущениям, долгосрочные пищевые привычки оказывают глубокое воздействие на микробные композиции кишечника, которые могут ассоциироваться с пагубными последствиями для хозяина.

Признание важности кишечной микрофлоры и внедрение в клиническую практику новых методов исследования, определяющих ген малой субъединицы рибосомальной РНК бактерий, привело к существенному прорыву в знаниях о роли и значимости кишечной микрофлоры для организма хозяина. Пониманием того, как кишечная микрофлора влияет на состояние здоровья человека, является сравнительный анализ между составом кишечной микрофлоры и состоянием здоровья у пожилых пациентов. Установлено, что состав микробиоты у пожилых пациентов достоверно коррелирует с количеством сопутствующих заболеваний, состоянием пищевого статуса, наличием маркеров воспаления, а также составом метаболитов в фекальных водах [27]. В терминологии этих взаимоотношений возникло новое понятие: кишечная микрофлора «друг или враг» здоровья человека, поскольку, в любом случае, кишечная микрофлора не может быть элиминирована из организма

хозяина [10]. Представлены доказательства [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], согласно которым кишечная микробиота, которая ассоциируется со здоровьем, отличается значительным многообразием и многолетней стабильностью. Такой состав микрофлоры связан с низкими уровнями образования провоспалительных молекул, таких как кишечные липополисахариды и флагеллин, и располагается исключительно в просвете кишечника и внешних областях слизистого слоя. Напротив, кишечная флора, ассоциированная с болезнью, характеризуется меньшим разнообразием, высокими уровнями протеобактерий и синтеза провоспалительных молекул, а также способностью проникать во внутренний слой слизи и непосредственно контактировать с кишечным эпителием. Хотя существует несколько потенциальных механизмов, с помощью которых кишечная микрофлора может инициировать развитие ВЗК, центральным механизмом, по мнению ряда авторов [35], [36], является развитие классического хронического воспаления под влиянием дисбиотических нарушений. Такой механизм в полной мере относится и к развитию метаболического синдрома и, в конечном итоге, приводит к развитию злокачественных новообразований. Важно, что перенос такой микрофлоры в эксперименте здоровым животным способствует развитию аналогичного фенотипа воспаления. Это подчеркивает тот факт, что измененная микрофлора не является следствием развития хронического воспаления, а наоборот, является его инициирующим фактором. К сожалению, до настоящего времени не сохранились архивные образцы флоры из фекальных проб начала 20-го века, которую можно было бы сравнить с кишечной флорой современного человека и провести причинно-следственный анализ столь впечатляющего роста ВЗК. Частично восполнить этот пробел помогает сравнительный анализ микрофлоры населения развивающихся и развитых Европейских стран [37]. Результаты этих исследований констатируют значительные различия с точки зрения снижения кишечного многообразия и уменьшения численности бактерий, участвующих в переваривании сложных растительных углеводов, среди населения Европейских стран. Ряд других авторов [38] также констатируют безусловную связь между диетой и составом микрофлоры кишечника. Так, дети из неразвитых районов Африки имеют высокое содержание бактероидов и низкое содержание фирмицетов, в то время как дети в европейских городах имеют обратную пропорцию и меньшее разнообразие флоры [38]. Назначение диеты, богатой белком и животным жиром, здоровым добровольцам способствует увеличению бактероидов в стуле, в то время как диета, основанная на высоком содержании углеводов, способствует развитию превотелл в просвете кишки. В эксперименте назначение молочнорастворимых жиров в рацион мышей увеличивает уровень таурохолевой кислоты, что способствует росту микроорганизмов *Bilophila wadsworthia*, которые, в свою очередь, вызывают воспаление у генетически IL-10 дефицитных животных, но не у мышей дикого типа [38]. Эти данные не только наглядно иллюстрируют влияние характера питания и изменений кишечной

микрофлоры в патогенезе ВЗК, но и хорошо показывают пример взаимодействия ген-среда.

Другим не менее важным фактором, способствующим изменению кишечной микрофлоры, является улучшение гигиенических условий существования населения и высокая доступность современных антибактериальных средств. Представлены убедительные доказательства, согласно которым отсутствие или уменьшение частоты перенесенных острых кишечных и других бактериальных инфекций в детском возрасте может изменять свойственный для этого возраста количественный и качественный состав кишечной микрофлоры, что, в свою очередь, сказывается на тонкой настройке Th-1, Th-2 регуляторных иммунных ответов. Это приводит к дисбалансу иммунной системы и предрасположенности к развитию ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний. Общеизвестно, что у детей в возрасте до 2-х лет преобладает влияние Th-2 регуляторных клеток, опосредующих, в том числе, IgE-зависимые иммунологические реакции. Этот дисбаланс исчезает после первых 2 лет жизни с появлением регуляторной активности Th-1 клеток. Предполагается, что индуцируют регуляторную активность Th-1 клеток перенесенные острые бактериальные инфекции, что реже встречается в обеспеченных регионах. В свою очередь, применение антибактериальных средств в раннем детском возрасте также закономерно сказывается на составе кишечной микрофлоры и увеличивает риск развития ВЗК в последующие годы в 5,5 раза. Результаты были получены при исследовании когорты детей численностью более 1 млн. У взрослого населения роль и очевидная связь бактериальных агентов с развитием ВЗК прослеживается при анализе взаимоотношений между перенесенной кишечной инфекцией и развитием ВЗК, а также приемом антибактериальных средств. Анализ бактериальной флоры фекалий обнаруживает дисбактериоз у подавляющего числа пациентов ЯК, так и БК.

Сравнительно недавно в сферу интересов микробиологов и гастроэнтерологов попал микроорганизм, получивший название из-за своей способности колонизировать слизистую оболочку желудка *H. Pylori*. Это явилось наиболее важным событием в гастроэнтерологии последних лет, изменившим коренным образом представление об этиологии и патогенезе хронического гастрита, язвенной болезни, рака желудка и MALT-лимфом. *H. Pylori* инфицирована большая половина населения планеты, однако язвенная болезнь развивается менее чем у 15% инфицированных и рак желудка менее чем у 1%. Более того, представлены доказательства, что это комменсал, с историей более 50000 лет и обладающий рядом протективных свойств в отношении организма человека [22]. Приводятся доказательства, что рост заболеваемости среди населения ГЭРБ, бронхиальной астмой и воспалительными заболеваниями кишечника тесно сопряжен с повсеместно и успешно проводимой антигеликобактерной терапией [40], [41]. Документирована способность ДНК *H. Pylori* регулировать выработку про- и противовоспалительных цитокинов слизистой оболочкой толстой кишки в эксперименте и *in vitro* на слизистой оболочке толстой

кишки человека. ДНК этого микроорганизма также существенно уменьшает тяжесть экспериментального колита [42]. Высказывается точка зрения, что определенные штаммы НР даже полезны для человека. В процессе филогенеза под влиянием еще неуточненных факторов только некоторые штаммы приобрели гены цитотоксичности (*CagA*, *VacA*, *IceA* и др.). Предлагается создание вакцин *H. Pylori* для профилактики и лечения воспалительных заболеваний кишечника.

В последние годы в литературе появился новый термин – ребиозис, подразумевающий ремоделирование дисбиотической экосистемы с целью получения положительных результатов при лечении заболеваний. На практике это означает введение отдельных пробиотических штаммов или сложных консорциумов бактерий для ослабления заболевания [43], [44]. Представлены доказательства, согласно которым пробиотики могут влиять на состав микробной экосистемы путем конкуренции за питательные вещества и места адгезии, путем синтеза противомикробных веществ и/или посредством межклеточной коммуникации. Установлено также, что они оказывают существенное влияние на иммунную систему, ассоциированную с кишечником, путем взаимодействия бактериальных продуктов, компонентов бактериальной стенки или ДНК с эпителиальными и дендритными клетками кишечника. Впоследствии были продемонстрированы под их влиянием изменения в синтезе цитокинов, повышение активности естественных клеток-киллеров и индукция регуляторных Т-лимфоцитов и дефенсинов [45], [46]. Кроме того, пробиотики влияют на барьерную функцию кишечника путем индукции секреции муцина, облегчают экспрессию плотных контактов и уменьшают апоптоз эпителиальных клеток [47], [48]. Первые убедительные факты положительного влияния пробиотиков на хроническое воспаление при ВЗК получены в эксперименте на животных в 2011 г. [49]. Спустя два года Д. Джонкерс и соавт. уже проводят систематический анализ 43 исследований положительного влияния пробиотиков на клиническое течение ВЗК как в плане индукции ремиссии, так и ее поддержания. Так, в 3 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивали клиническую эффективность *E. Coli* штамм Nissle 1917 с месалазином при ЯК. Показано, что количество рецидивов к концу 3 и 12 месяца терапии существенно не отличалось между группами. Кроме того, между группами не наблюдалось и различий по частоте выявляемых побочных эффектов. Получены многообещающие результаты положительного влияния на клиническое течение ЯК *Lactobacillus rhamnosus*, многовидового препарата Probio-Тес, содержащего *L. Acidophilus* и *Bifidobacterium animalis*, многовидового препарата VSL3 и др.

Долгое время считалось, что только живые пробиотические микроорганизмы обладают терапевтической ценностью и что пробиотики должны быть типичными представителями кишечной флоры человека. Опровержением этого утверждения явились результаты клинической эффективности *Saccharomyces boulardii*, которые не способны

колонизировать кишечник человека. В открытом исследовании установлено, что частота рецидивов у пациентов с БК, получавших *Saccharomycetes boulardii* 500 мг/сут, была значительно ниже, чем у пациентов, получавших месалазин 1500 мг/сут [50]. Продолжается поиск новых микроорганизмов с потенциально полезными свойствами – традиционный путь прогресса в этой области, но скоро достижения геномной инженерии позволят создавать штаммы следующих поколений с оптимальной фармакокинетикой и способностью продуцировать необходимые для лечения биоактивные молекулы. Другим перспективным направлением в этой области является создание лекарственных средств, содержащих только активный компонент пробиотического организма, с уникальной физиологичностью и избирательностью действия и отсутствием риска инфекционных осложнений [45].

Среди других факторов риска следует выделить табакокурение, которое ассоциируется с повышенным риском развития БК, однако курильщики крайне редко болеют ЯК, при этом лекарственные препараты на основе никотина используются для лечения ЯК. Аппендэктомия, выполненная до манифестации ЯК, профилактирует развитие заболевания. Напротив, при БК прослеживается

обратная зависимость. В свою очередь, беременность и прием противозачаточных гормональных средств являются универсальными факторами, которые инициируют обострения как ЯК, так и БК [51]. Среди других факторов, провоцирующих развитие и обострения ВЗК, являются многочисленные нестероидные противовоспалительные средства, солнечная инсоляция и длительные перелеты самолетом [52].

Таким образом, согласно представленным данным можно заключить, что патогенетический каскад воспаления при ВЗК начинается с изменений микробиоты и появлении в кишечнике неизвестных антигенов, которые при определенных генетически детерминированных дефектах иммунной системы инициируют каскад воспалительных реакций, формирующих клиническую картину БК или ЯК. Следовательно, в ответе на вопрос, патогенез ВЗК и где мы находимся? – можно констатировать следующее: появление ВЗК однозначно связано с изменениями в бесчисленных и сложных экологических факторах; из них, кишечная микрофлора и диета являются преобладающими и, по-видимому, будут являться самыми перспективными целями для терапевтического вмешательства в ближайшем будущем.

Литература | Reference

1. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
Belousova E. A. Ulcerative colitis and Crohn's disease. – Tver: Publishing House "Triada", 2002. – p.128.
2. Джонкерс Д., Пендерс Д., Маскли А., Пьерик М. Пробиотики в лечении воспалительных заболеваний кишечника (систематических обзор интервенционных исследований среди взрослых пациентов). *Гастроэнтерология и гепатология*, 2013, № 2, С. 28–48.
Jonkers D., D. Renders, Masks, A., Pierik M. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease (a systematic review of intervention studies among adult patients). Gastroenterology and Hepatology, 2013, No. 2, pp. 28–48.
3. Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Великанов Е. В. Болезнь Крона: этиопатогенез, диагностика и консервативное лечение. // Пособие для врачей. – Москва, 2016. – 67с.
Maev I. V., Andreev D. N., Dichev, D. T., E. V. Giants Crohn's Disease: etiopathogenesis, diagnosis and conservative treatment. // Manual for doctors. – Moscow, 2016. – p.67.
4. Kirsner JB, Spencer JA. Family occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis. // *Ann. Intern. Med.* – 1963. – vol. 59. – pp.133–144.
5. Hugot J-P, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 1996, vol. 379, pp. 821–823.
6. Cooney R., Baker J., Brain O et al. Nod2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat. Med.*, 2010, vol.16, pp.90–97.
7. Hooper K., Barlow P., Stevens C., Henderson P. Inflammatory bowel disease drugs: a focus on autophagy. *Jornal of Crohn's and Colitis*, 2017, vol.11, № 1, pp. 118–127.
8. Ogura Y., Bonen D. K., Inohara N. et al. A frameshift mutation in Nod2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, vol.411, pp. 603–606.
9. Hugot J-P, Chamaillard M., Zouali H. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, vol.411, pp. 599–603.
10. Chassaing B., Vijay-Kumar M., Gewirtz A. T. How diet can impact gut microbiota to promote or endanger health. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2017, vol.33, № 6, pp. 417–421.
11. Duerr R. H., Taylor K. D., Brant S. R. et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 2006, vol. 314, pp. 1461–1463.
12. Kitahara T, Utsunomiya T, Yokota A. Epidemiological study of ulcerative colitis in Japan: incidence and familial occurrence. The Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan. *J. Gastroentero.*, 1995, vol. 30 (Suppl. 8), pp. 5–8.
13. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: Where are we? *J. Gastroenter. Hepatol.*, 2015, vol. 30 (Suppl. 1), pp. 12–18.
14. Brown A., Rampertab C., Mullin G. E. Existing Dietary Guidelines for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, vol.5, № 3, pp. 411–425.
15. Wu G. D., Chen J., Hoffmann C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011, vol. 334, pp. 105–108.
16. Desai M. S., Seekatz A. M., Koropatkin N. M., et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*, 2016, vol. 167, pp.1339–1353.
17. Hamer H. M., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, vol.27, pp. 833–839.
18. Park J, Kim M, Kang SG, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. *Mucosal Immunol.*, 2015, vol.8, pp.80–93.

19. *Ramnaud Y.C., Buts Y.P., Corthier G., Flourie B.* Gut microflora. Digestive physiology and pathology. – Paris, 2006.
20. *Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Великанов Е. В.* Болезнь Крона: этиопатогенез, диагностика и консервативное лечение. // Пособие для врачей. – Москва, 2016. – 67с.
Maev I. V., Andreev D. N., Dichev, D. T., E. V. Giants Crohn's Disease: etiopathogenesis, diagnosis and conservative treatment. // Manual for doctors. – Moscow, 2016. – p.67.
21. *Salazar N., Dewulf E. M., Neyrinck A. M., et al.* Inulin-type fructans modulate intestinal bifidobacterium species populations and decrease fecal short-chain fatty acids in obese women. *ClinNutr*, 2015, vol.34, pp. 501–507.
22. *Swidsinski A., Ung V., Sydora BC, et al.* Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. *Inflamm. Bowel Dis*, 2009, vol.15, pp.359–364.
23. *Chassaing B., Van de Wiele T., De Bodt J., et al.* Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*, 2017, vol. 66, pp. 1414–1427.
24. *Roberts C. L., Keita A. V., Duncan S. H., et al.* Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut*, 2010, vol. 59, pp.1331–1339.
25. *Chassaing B., Koren O., Goodrich J. K., et al.* Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 2015, vol. 519, pp.92–96.
26. *Yan X., Huang Y., Wang H. et al.* Maternal obesity induces sustained inflammation in both fetal and offspring large intestine of sheep. *Inflamm. Bowel Dis*, 2011, vol. 17, pp. 1513–22.
27. *Gonzalez-Correa C.A., Mulet-Vásquez E., Miranda D. A., et al.* The colon revisited or the key to wellness, health and disease. *Medical Hypotheses*, 2017, Vol. 108, p.133.
28. *Chassaing B., Koren O., Carvalho F. A., et al.* AIEC pathobiont instigates chronic colitis in susceptible hosts by altering microbiota composition. *Gut*, 2013, vol. 63, pp.1069–1080.
29. *Chassaing B., Raja S. M., Lewis J. D., et al.* Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans. *Cell MolGastroenterolHepatol*, 2017, vol. 4, pp. 205–221.
30. *Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M., et al.* The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 2013, vol. 341, p.1237439.
31. Human Microbiome Project Collaboration Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012, vol. 486, pp.207–214.
32. *Kostic A. D., Gevers D., Siljander H., et al.* The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe*, 2015, vol.17, pp.260–273.
33. *Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C.* The healthy human microbiome. *Genome Med*, 2016, vol. 8, p.51.
34. *Qin J, Li R, Raes J, et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, vol. 464, pp.59–65.
35. *Butto LF, Haller D.* Dysbiosis in intestinal inflammation: cause or consequence. *Int. J. Med. Microbiol*, 2016, vol. 306, pp. 302–309.
36. *Wu GD, Compher C, Chen EZ, et al.* Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*, 2014, vol. 65, pp.63–72.
37. *Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al.* High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, 2009, vol.137, pp.1716–1724.
38. *Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl Acad. Sci*, 2010, vol.107, pp. 14691–14696.
39. *Devkota S, Wang Y, Musch MW et al.* Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10- mice. *Nature*, 2012, vol. 487, pp. 104–108.
40. *Chen Y., Blaser M. J.* *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J. Infect. Dis*, 2008, vol. 198, pp.553–560.
41. *Luther J., Dave M., Higgins R. et al.* Association between *Helicobacter pylori* and inflammatory bowel disease: a meta- analysis and systematic review of the literature. *Inflam. Bow.Dis*, 2010, vol.16, pp.1077–1084.
42. *Luther J., Stephanie Y., Owyang Y. et al.* *Helicobacter pylori* DNA decreases pro-inflammatory cytokine production by dendritic cells and attenuates dextran sulphate-induced colitis. *Gut*, 2011, vol.60, № 11, pp.1479–1486.
43. *Джонкерс Д., Пендерс Д., Маскли А., Пьерик М.* Пробиотики в лечении воспалительных заболеваний кишечника (систематический обзор интервенционных исследований среди взрослых пациентов). *Гастроэнтерология и гепатология*, 2013, № 2, С. 28–48.
Jonkers D., D. Renders, Masks, A., Pierik M. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease (a systematic review of intervention studies among adult patients). *Gastroenterology and Hepatology*, 2013, № 2, pp. 28–48.
44. *Borchers A. T., Selmi C., Meyers F. J. et al.* Probiotics and immunity. *Gastroenterol*, 2009, vol. 44, № 1, pp. 26–46.
45. *Пилипенко В. И.* Пробиотики как сигнальные молекулы: *Saccharomycesboulardii*. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*, 2008, Т. 1, № 6, С. 456–462.
Pilipenko V. I. Probiotics as signal molecules: *Saccharomyces boulardii*. *Clinical gastroenterology and Hepatology*, 2008, vol. 1, № 6, pp. 456–462.
46. *Oeschlaeger T. A.* Mechanisms of probiotic actions: a review. *Int. J. Med. Microbiol*, 2010, vol.300, № 1, pp. 57–62.
47. *Karczewski J., Troost F. J., Konings I. et al.* Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *Am. J. Physiol. Gastrointest*, 2010, vol.298, № 6, pp. G851–G859.
48. *Mattar A. F., Teitelbaum D. H., Drongowski R. A. et al.* Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model. *Pediatr. Surg. Int*, 2002, vol.18, № 7, pp. 586–590.
49. *Claes I. J., Keersmaecker S. C., Vanderleyden J. et al.* Lessons from probiotic-host interaction studies in murine models of experimental colitis. *Mol. Nutr.Food Res*, 2011, vol.55, № 10, pp. 1441–1453.
50. *Guslandi M., Mezzi G., Testoni P. A.* *Saccaromycesboulardii* maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci*, 2000, vol.11, pp.1462–1464.
51. *Khalili H., Granath F., Smedby K. E. et al.* Association Between Long-term Oral Contraceptive Use and Risk of Crohn's Disease Complications in a Nationwide Study. *Gastroenterology*, 2016, vol.150, № 7, pp. 1561–1567.
52. *Moayyedi P.* Fecal Transplantation: Any Real Hope for Inflammatory Bowel Disease? *Curr. Opin.Gastroenterol*, 2016, vol. 32, № 4. – pp. 282–286.