

## Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона

Н.А. Данилова<sup>1</sup>, С.Р. Абдулхаков<sup>1,2</sup>, Т.В. Григорьева<sup>1</sup>, М.И. Маркелова<sup>1</sup>, И.Ю. Васильев<sup>1</sup>, Е.А. Булыгина<sup>1</sup>, М.Д. Ардатская<sup>3</sup>, А.В. Павленко<sup>4</sup>, А.В. Тяхт<sup>5</sup>, А.Х. Одинцова<sup>6</sup>, Р.А. Абдулхаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>Институт биологии гена РАН, Москва, Россия;

<sup>6</sup>Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

### Резюме

Результаты современных отечественных и зарубежных исследований указывают на существенную роль кишечной микробиоты в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

**Цель исследования:** оценить таксономический и функциональный состав кишечной микробиоты у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) для выявления ключевых маркеров дисбиоза при ВЗК.

**Материалы и методы.** Для анализа использованы образцы кала 95 пациентов с ВЗК (ЯК – 78, БК – 17) и 96 здоровых добровольцев. Подготовка библиотеки ДНК и полногеномное секвенирование проводили на платформе SOLiD 5500 W. Таксономическое профилирование осуществляли путем выравнивания ридов, не картировавшихся на hg19, на референсную базу данных маркерных бактериальных последовательностей MetaPhlAn2. Для оценки представленности микробных метаболических путей риды картированы с помощью алгоритма HUNAnN2 на базу данных ChocoPhlAn. Определение уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале осуществляли методом газожидкостного хроматографического анализа.

**Результаты и обсуждение.** Изменения кишечной микробиоты у пациентов с ЯК и БК характеризуются увеличением представленности бактерий фил *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* на фоне снижения относительного количества бактерий филы *Firmicutes* и архей филы *Euryarchaeota*; снижением индекса альфа-разнообразия бактерий, уменьшением представленности бутират-продуцирующих, водород-утилизирующих бактерий, *Methanobrevibacter smithii*, увеличением представленности *Ruminococcus gnavus* у пациентов с БК и ЯК и *Akkermansia muciniphila* у пациентов с БК. Снижение относительной представленности гена *Butyryl-CoA: acetate CoA transferase* у пациентов с БК, уменьшение абсолютного содержания как отдельных КЖК, так и их суммарного количества, а также изменение соотношения основных КЖК у пациентов с ВЗК могут свидетельствовать об угнетении функциональной активности и количества анаэробной микрофлоры и/или изменении утилизации КЖК колонocyтами.

**Заключение.** Выявленные изменения можно рассматривать в качестве характерных признаков дисбиоза у пациентов с ВЗК и потенциальных мишеней при подборе персонализированной терапии.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, полногеномное секвенирование, дисбиоз, короткоцепочечные жирные кислоты, язвенный колит, болезнь Крона.

Для цитирования: Данилова Н.А., Абдулхаков С.Р., Григорьева Т.В. и др. Маркеры дисбиоза у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Терапевтический архив. 2019; 91 (4): 13–20. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000211

## Markers of dysbiosis in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease

N.A. Danilova<sup>1</sup>, S.R. Abdulkhakov<sup>1,2</sup>, T.V. Grigoryeva<sup>1</sup>, M.I. Markelova<sup>1</sup>, I.Yu. Vasilyev<sup>1</sup>, E.A. Boulygina<sup>1</sup>, M.D. Ardatskaya<sup>3</sup>, A.V. Pavlenko<sup>4</sup>, A.V. Tyakht<sup>5</sup>, A.Kh. Odintsova<sup>6</sup>, R.A. Abdulkhakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan Federal University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>Central State Medical Academy of Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Federal Research and Clinical Centre of Physical-Chemical Medicine of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Institute of Gene Biology of RAS, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

The results of recent studies indicate a significant role of gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBD).

**The aim** of the study was to study the taxonomic and functional composition of the gut microbiota in ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) patients to identify key markers of dysbiosis in IBD.

**Materials and methods.** Fecal samples obtained from 95 IBD patients (78 UC and 17 CD) as well as 96 healthy volunteers were used for whole-genome sequencing carried out on the SOLiD 5500 W platform. Taxonomic profiling was performed by aligning the reads, not mapped on hg19, on MetaPhlAn2 reference database. Reads were mapped using the HUNAnN2 algorithm to the ChocoPhlAn database to assess the representation of microbial metabolic pathways. Short-chain fatty acids (SCFA) level were measured in fecal samples by gas-liquid chromatographic analysis.

**Results and discussion.** Changes in IBD patients gut microbiota were characterized by an increase in the representation of *Proteobacteria* and *Bacteroidetes* phyla bacteria and decrease in the number of *Firmicutes* phylum bacteria and *Euryarchaeota* phylum archaea; a decrease in the alpha-diversity index, relative representation of butyrate-producing, hydrogen-utilizing bacteria, and *Methanobrevibacter smithii*; increase in the relative representation of *Ruminococcus gnavus* in UC and CD patients and *Akkermansia muciniphila* in CD patients. Reduction of *Butyryl-CoA: acetate CoA transferase* gene relative representation in CD patients, decrease of absolute content of SCFA total number as well as particular SCFAs and main SCFAs ratio in IBD patients may indicate inhibition of functional activity and number of anaerobic microflora and/or an change in SCFA utilization by colonocytes.

**Conclusion:** the revealed changes can be considered as typical signs of dysbiosis in IBD patients and can be used as potential targets for IBD patients personalized treatment development.

Key words: gut microbiota, whole-genome sequencing, dysbiosis, short-chain fatty acids, ulcerative colitis, Crohn's disease.

For citation: Danilova N.A., Abdulkhakov S.R., Grigoryeva T.V., et al. Markers of dysbiosis in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (4): 13–20. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000211

БК – болезнь Крона  
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника  
КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты  
ЯК – язвенный колит  
С2 – уксусная кислота  
С3 – пропионовая кислота

С4 – масляная кислота  
С5 – валериановая кислота,  
С6 – капроновая кислота  
IC4 – изомасляная кислота  
IC5 – изовалериановая кислота  
IC6 – изокапроновая кислота

## Введение

Результаты современных отечественных и зарубежных исследований указывают на существенную роль кишечной микробиоты в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [1–6]. Патогенез ВЗК до конца не известен, но одним из предрасполагающих к развитию воспаления факторов, возможно, является дисбаланс между комменсальными бактериями и патогенами в просвете кишечника, уменьшение микробного разнообразия и нарушение функционального метаболизма бактерий [7].

Микробиота кишечника состоит из 100 триллионов ( $10^{14}$ ) бактерий, квадриллиона вирусов, грибов, паразитов, архей [8]. Более 90% микробиоты кишечника человека представлено четырьмя основными филами микроорганизмов. Это представители нормальной кишечной микрофлоры: *Firmicutes* (49–76%), которые в основном представлены *Clostridium* XIV и IV групп, *Bacteroidetes* (16–23%), преобладающими в дистальном отделе кишечника [9], и, в меньшей степени, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [10–12]. По данным Р. Eckburg и соавт. (2005), пристеночная и просветная микрофлора включает 395 филогенетических групп микроорганизмов, 80% из которых относятся к микроорганизмам, не культивируемым на питательных средах как в аэробных, так и в анаэробных условиях [13].

### Сведения об авторах:

Абдулхаков Сайяр Рустамович – к.м.н., с.н.с. OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «КФУ»; ассистент каф. общей врачебной практики ФГБОУ ВО «КГМУ»; ORCID: 0000-0001-9542-3580

Григорьева Татьяна Владимировна – к.б.н., с.н.с. OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «КФУ»; ORCID: 0000-0001-5314-7012

Маркелова Мария Ивановна – м.н.с. OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «КФУ»; ORCID: 0000-0001-7445-2091

Васильев Илья Юрьевич – м.н.с. OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «КФУ»; ORCID: 0000-0001-7799-1728

Бульгина Евгения Александровна – н.с. OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «КФУ»; ORCID: 0000-0003-3458-1176

Ардатская Мария Дмитриевна – д.м.н., проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ

Павленко Александр Владимирович – н.с. ФГБУ «ФНКЦ ФХМ» ФМБА России

Тяжт Александр Викторович – к.б.н., н.с. лаб. моделирования и терапии наследственных заболеваний Института биологии гена РАН; ORCID: 0000-0002-7358-2537

Одинцова Альфия Харисовна – к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением Республиканской клинической больницы

Абдулхаков Рустам Аббасович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «КГМУ»; ORCID: 0000-0002-1509-6776

**Цель исследования** – изучение таксономических и функциональных характеристик кишечной микробиоты у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) для выявления ключевых маркеров дисбиоза при ВЗК.

## Материалы и методы

В исследование включено 95 пациентов с ВЗК, в том числе 78 пациентов с ЯК и 17 пациентов с БК, из них 69 человек проживали в городе, 26 – в сельской местности. Группу контроля составили 96 здоровых добровольцев, в том числе 69 городских жителей и 27 человек из сельской местности [14].

**Критерии включения** пациентов в исследование следующие:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет (включительно);
- наличие установленного диагноза ЯК или БК, подтвержденного клиническими, эндоскопическими признаками и данными гистологического заключения;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения** в исследование:

- беременность или грудное вскармливание;
- пациенты с сопутствующей патологией печени или почек в стадии декомпенсации;
- наличие илео- или колостомы;
- выполненная обширная резекция ободочной кишки, субтотальная или тотальная колэктомия;
- наличие врожденной или приобретенной формы иммунодефицита (например, общая вариабельная иммунная недостаточность; инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека; трансплантация органов);
- наличие в анамнезе у пациента злокачественного новообразования, по поводу которого он получает лечение в данный момент;
- наличие у пациента признаков активного инфекционного процесса;
- отказ пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании.

При включении в исследование здоровых добровольцев исключали лиц с наличием заболеваний/состояний, а также приемом лекарственных препаратов, которые могли повлиять на состав микробиоты кишечника.

### Контактная информация:

Данилова Наталья Александровна – м.н.с. OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «КФУ»; тел.: +7(962)568-54-00; e-mail: danilova.natalya.87@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7137-5032

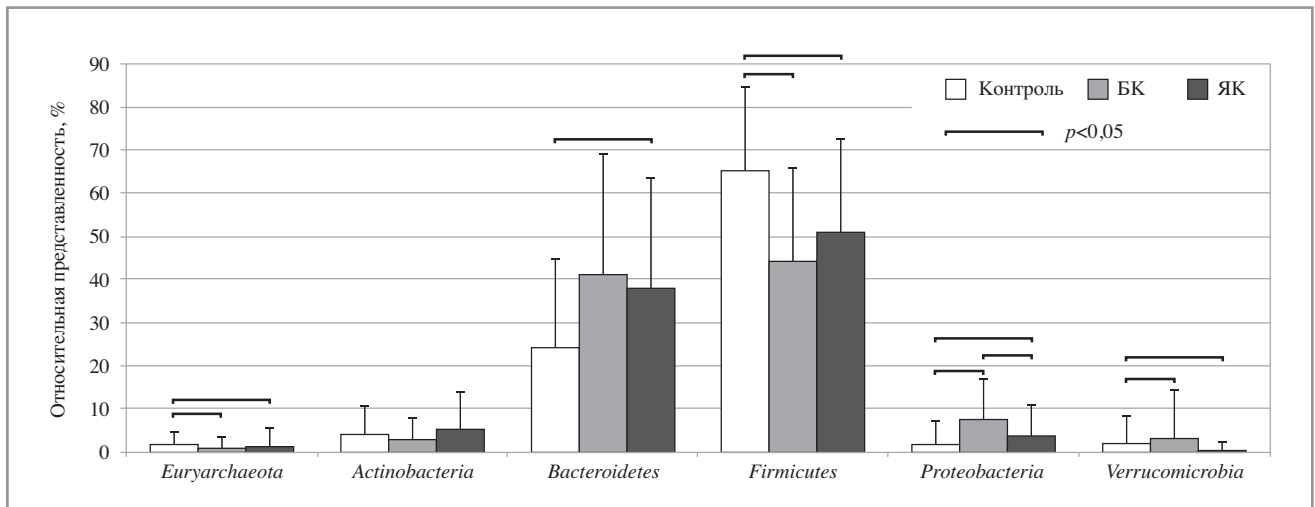


Рис. 1. Относительная представленность фил микроорганизмов в образцах пациентов с ЯК, БК и лиц контрольной группы.

Для анализа использованы образцы кала пациентов с ВЗК и здоровых добровольцев, включенных в исследование в соответствии с указанными критериями. Забор кала осуществлялся в индивидуальный пластиковый контейнер, образец массой 10–20 г подвергали немедленной заморозке и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Подготовка фрагментной библиотеки ДНК и полногеномное секвенирование на платформе SOLiD 5500 W (Life Technologies, Foster City, CA, США) проведены в соответствии с инструкциями производителя. Полученные прочтения картированы на референсный человеческий геном hg19 с помощью программы bowtie2 [15]. Таксономическое профилирование осуществляли путем выравнивания ридов, не картировавшихся на hg19, на референсную базу данных маркерных бактериальных последовательностей MetaPhlan2 [16]. Для оценки представленности микробных метаболических путей риды картировали с помощью алгоритма HUNAn2 на базу данных ChocoPhlan [17]. Для оценки альфа-разнообразия микробиоты кишечника рассчитан индекс Шеннона на основе относительной представленности видов. Идентификацию таксонов и метаболических путей, относительная представленность которых значительно различалась между группами сравнения, проводили с использованием рангового критерия Манна–Уитни с поправкой на множественное сравнение по методу Бенджамини–Хохберга (уровень значимости  $p < 0,05$ ).

Определение уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале у пациентов с ВЗК и лиц контрольной группы осуществляли методом газожидкостного хроматографического анализа.

## Результаты и обсуждение

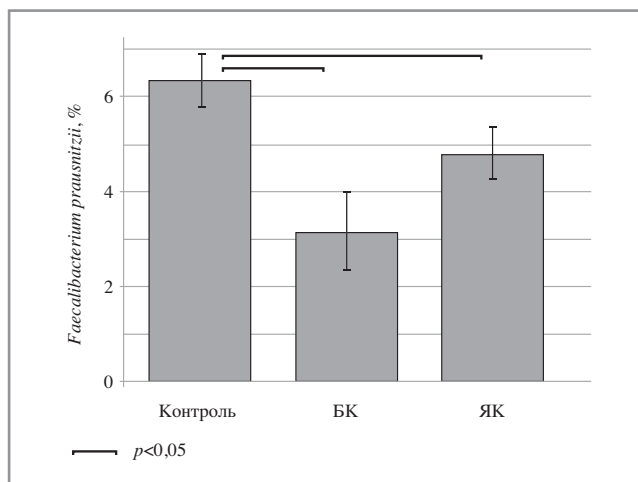
Доля прочтений, откартированных на геном человека, в образцах пациентов с ЯК составила  $14,26 \pm 17,77\%$ , пациентов с БК –  $13,51 \pm 18,77\%$  против  $0,47 \pm 0,90\%$  в контрольной группе, что, очевидно, говорит о наличии воспалительного процесса в кишечнике у пациентов исследуемых групп.

В биообразцах пациентов с ВЗК выявлены пять основных фил бактерий: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* и одна фила архей – *Euryarchaeota*. Данные филы являются представителями нормальной микрофлоры кишечника и совпадают с выявленными в группе контроля (рис. 1).

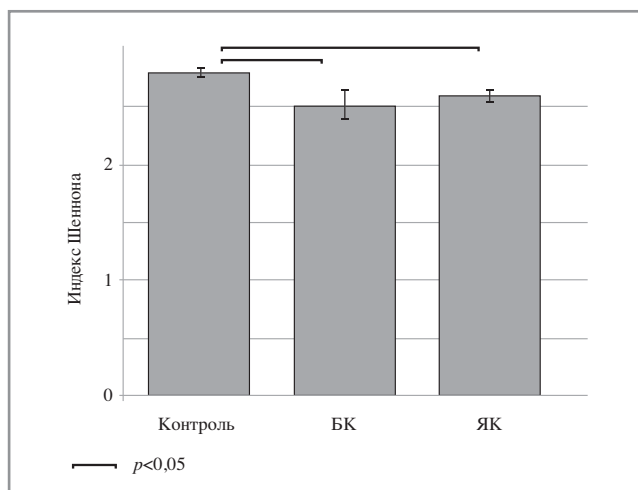
Две филы анаэробных бактерий – *Bacteroidetes* и *Firmicutes* – оказались доминирующими у пациентов с ЯК и

БК, так же как и у лиц контрольной группы, что соответствует данным литературы [10, 18]. Мы наблюдали увеличение доли бактерий фил *Proteobacteria* (преимущественно за счет вида *Escherichia coli*) и *Bacteroidetes* (преимущественно за счет вида *Bacteroides vulgatus*) у пациентов с БК ( $7,49 \pm 9,56$  и  $41,09 \pm 28,05\%$ ) и с ЯК ( $3,84 \pm 6,75$  и  $37,94 \pm 25,55\%$ ), по сравнению с контрольной группой –  $1,85 \pm 5,33$ ;  $24,29 \pm 20,54\%$  ( $p < 0,05$ ), и уменьшение представленности бактерий филы *Firmicutes* у пациентов с ЯК ( $50,82 \pm 21,80\%$ ) и с БК ( $44,28 \pm 21,66\%$ ), по сравнению с контрольной группой –  $65,22 \pm 19,67\%$  ( $p = 0,00062$ ,  $p = 0,00061$ , соответственно). Пациенты с ЯК и БК значительно различались только представленностью *Proteobacteria* – у пациентов с БК  $7,49 \pm 9,56\%$  она выше по сравнению с группой пациентов с ЯК –  $3,84 \pm 6,75\%$  ( $p = 0,0045$ ). Полученные результаты подтверждаются рядом исследований, где отмечается значительное снижение представленности *Firmicutes* и увеличение *Proteobacteria* у пациентов с ВЗК [19–24].

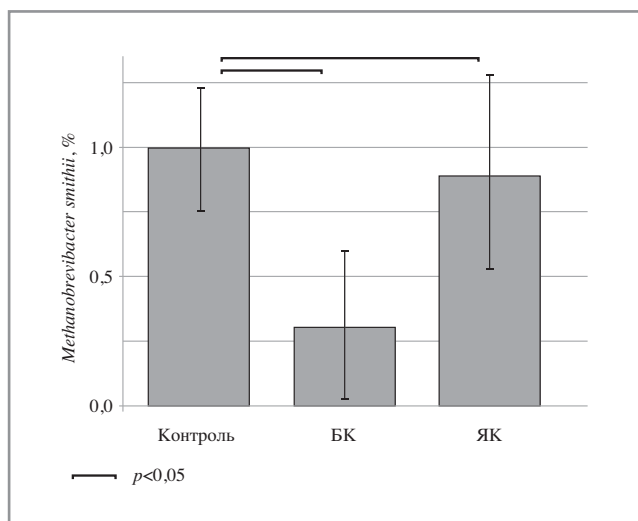
По данным большинства исследований, уменьшение количества *Firmicutes* наблюдается в основном за счет снижения представленности *Clostridium leptum* и *Faecalibacterium prausnitzii*, в то же время единого мнения в отношении *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* на сегодняшний день нет [25]. Анализ биообразцов пациентов, включенных в исследование, показал снижение представленности *Firmicutes* за счет бактерий таких видов, как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus bromii*, *Subdoligranulum unclassified* и др. В частности, у пациентов с ВЗК обнаружено уменьшение представленности бактерий вида *Faecalibacterium prausnitzii*, доля которых составляла  $3,13 \pm 3,38\%$  при ЯК,  $4,78 \pm 4,81\%$  в случае БК, по сравнению с контрольной группой –  $6,33 \pm 5,50\%$  ( $p = 0,018$ ,  $p = 0,023$ , соответственно; рис. 2). Полученные данные подтверждают результаты работ Н. Sokol и соавт. (2008, 2009) [26, 27], а также исследований V. Pascal и соавт. (2017) и А.В. Тяхта и соавт. (2018), в которых показано, что у пациентов с БК наблюдается уменьшение представленности *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличение относительного количества *E. coli* [28, 29]. При анализе состава микробиоты также обнаружено уменьшение представленности архей филы *Euryarchaeota* у пациентов с ЯК ( $1,30 \pm 4,20\%$ ) и с БК ( $0,74 \pm 2,76\%$ ), по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев –  $1,65 \pm 3,07\%$  ( $p = 0,00000033$ ,  $p = 0,0000077$ , соответственно).



**Рис. 2.** Относительная представленность бактерий вида *Faecalibacterium prausnitzii* в образцах пациентов с ЯК, БК и лиц контрольной группы.



**Рис. 3.** Распределение значения индекса альфа-разнообразия (индекса Шеннона) в группах пациентов с ЯК, БК и контрольной группе.



**Рис. 4.** Относительная представленность *Methanobrevibacter smithii* в образцах пациентов с ЯК, БК и в контрольной группе.

Таким образом, микробиота кишечника пациентов с ВЗК характеризовалась увеличением представленности бактерий фил *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* на фоне снижения относительного количества бактерий филы *Firmicutes* и архей филы *Euryarchaeota*.

При анализе образцов кала пациентов с ВЗК мы наблюдали более низкий индекс альфа-разнообразия  $-2,08 \pm 0,42$ , по сравнению с контрольной группой  $-2,31 \pm 0,31$  ( $p=0,00082$ ), причем снижение индекса альфа-разнообразия наблюдалось как в группе пациентов с БК  $-2,0 \pm 0,43$  ( $p=0,0057$  по сравнению с группой контроля), так и у пациентов с ЯК  $-2,1 \pm 0,42$  ( $p=0,0016$  по сравнению с группой контроля; **рис. 3**), и в стадии обострения ЯК  $-2,11 \pm 0,44$ , и в стадии ремиссии ЯК  $-2,1 \pm 0,35$  ( $p=0,028$  по сравнению с контрольной группой). Не обнаружено статистически значимых различий при сравнении индекса альфа-разнообразия в группах пациентов с ЯК и БК, а также при сравнении индекса Шеннона между группой здоровых сельских жителей и пациентами с ВЗК, проживающими в сельской местности. Вместе с тем индекс альфа-разнообразия оказался снижен у пациентов с ВЗК, проживающих в городе ( $2,06 \pm 0,44$ ), по сравнению с лицами контрольной группы, проживающими в городе ( $2,34 \pm 0,33$ ;  $p < 0,001$ ). Полученные в нашей работе результаты подтверждают данные литературы о снижении биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентов с ЯК и БК, выявленные при анализе биопсийного материала и биообразцов кала [20, 30, 31].

Таким образом, снижение индекса альфа-разнообразия бактерий можно рассматривать в качестве одного из признаков нарушения состава кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК.

К следующему признаку дисбиоза у пациентов с ВЗК относится снижение представленности *Methanobrevibacter smithii* – метанообразующего вида архей. Из всех представленных видов архей статистически значимо отличалось относительное количество *Methanobrevibacter smithii* и *Methanobrevibacter unclassified*: они представлены в меньшей степени в биообразцах пациентов с ЯК ( $0,90 \pm 3,33$  и  $0,39 \pm 1,71\%$ ) и с БК ( $0,31 \pm 1,17$  и  $0,43 \pm 1,61\%$ ), по сравнению с группой контроля ( $0,99 \pm 2,33$  и  $0,62 \pm 1,36\%$ , соответственно), где  $p < 0,05$  (**рис. 4**).

В последние годы показано, что изменение численности метан-продуцирующих архей может оказывать влияние на течение ВЗК. Предполагается наличие обратной связи между бактериальной нагрузкой *M. smithii* и восприимчивостью к ВЗК: обнаружена существенно более высокая представленность *M. smithii* среди здоровых лиц по сравнению с пациентами с ВЗК [32].

При определении функциональных характеристик представителей кишечной микробиоты мы использовали классификацию, приведенную в работе С.И. Ситкина и соавт. (2015), в соответствии с которой выделяют несколько групп бактерий: бутират-продуцирующие, пропионат-продуцирующие, водород-утилизирующие, лактат-продуцирующие, бактерии, участвующие в биосинтезе витаминов, и оксалат-утилизирующие бактерии [33].

В нашем исследовании отмечалось снижение представленности бутират-продуцирующих и водород-утилизирующих бактерий у пациентов с ЯК ( $17,61 \pm 13,21$  и  $3,60 \pm 6,48\%$ ) и с БК ( $13,90 \pm 14,90$  и  $0,95 \pm 1,83\%$ ), по сравнению с группой контроля ( $27,11 \pm 15,96$  и  $5,94 \pm 7,57\%$ , соответственно), где  $p < 0,05$  (**рис. 5**). Аналогично полученным нами результатам, в исследованиях Т.Н. Fujimoto и соавт. (2013) у пациентов с БК, К. Machiels и соавт. (2014) у пациентов с ЯК и К.У. Li и соавт. (2016) у пациентов с ВЗК отмечено снижение количества бутират-продуци-



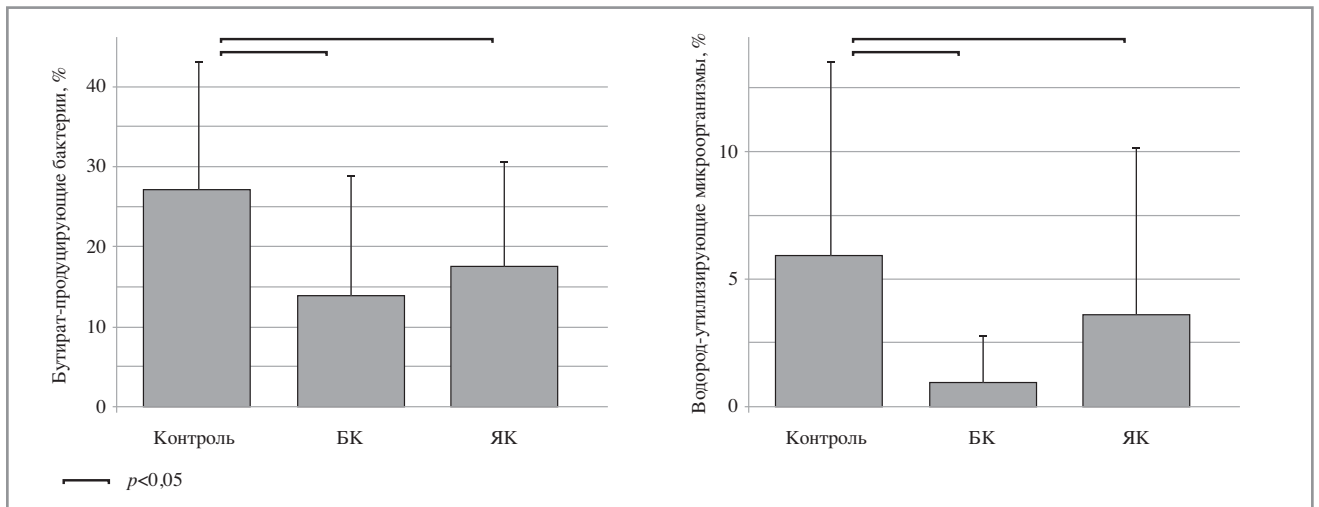


Рис. 5. Представленность бутират-продуцирующих и водород-утилизирующих бактерий в образцах пациентов с ЯК, БК, лиц контрольной группы.

рующих бактерий *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Eubacterium rectale* [3, 34, 35].

Представленность пропионат-продуцирующих бактерий оказалась выше у пациентов с БК ( $25,09 \pm 21,51\%$ ), по сравнению с пациентами с ЯК ( $14,75 \pm 12,89\%$ ;  $p=0,0409$ ) и лицами контрольной группы ( $11,27 \pm 9,17\%$ ;  $p=0,0038$ ).

Таким образом, в качестве четвертого признака дисбиоза кишечника у пациентов с ВЗК можно выделить уменьшение представленности бутират-продуцирующих и водород-утилизирующих бактерий по сравнению с контрольной группой.

Пятый признак дисбиоза у пациентов с ВЗК – увеличение относительного количества муколитических бактерий, в частности, *Ruminococcus gnavus* и *Ruminococcus torques*. Они утилизируют гликаны, которые являются главным компонентом слизи – муцинов слизистой оболочки кишечника, и используют его в качестве источника питания, что влияет на целостность кишечного барьера и приводит к увеличению кишечной проницаемости у пациентов с ВЗК [10, 36].

По нашим данным, представленность бактерий вида *Ruminococcus gnavus* выше у пациентов с БК ( $2,63 \pm 8,02\%$ ) и ЯК ( $1,44 \pm 6,28\%$ ), по сравнению с группой контроля ( $0,048 \pm 0,21\%$ ;  $p=0,0103$ ,  $p=0,0005$ , соответственно). Аналогичные результаты получены в работе А.В. Тяхта и соавт. (2018), где отмечалось повышение относительного количества *Ruminococcus gnavus* у некоторых пациентов с БК [29]. Однако представленность бактерий вида *Ruminococcus torques* оказалась сниженной у пациентов с БК ( $1,03 \pm 1,03\%$ ) и с ЯК ( $1,09 \pm 2,17\%$ ), по сравнению с контрольной группой ( $1,85 \pm 1,78\%$ ), где  $p < 0,05$ . В литературе имеются противоречивые данные относительно изменения представленности бактерий данных видов у пациентов с ВЗК. Так, К. Takahashi и соавт. (2016) обнаружили, что относительное количество *Ruminococcus torques* значительно снижено у пациентов с БК по сравнению со здоровыми людьми [37], тогда как в исследовании С.В. Png и соавт. (2010) авторы отмечали статистически значимое увеличение количества *Ruminococcus gnavus* – в 4 раза и *Ruminococcus torques* – в 100 раз у пациентов с ЯК и БК [38].

Представленность еще одной муцин-утилизирующей бактерии – *Akkermansia muciniphila*, относящейся к филе *Verrucomicrobia*, значимо увеличена в группе пациентов с БК ( $3,11 \pm 11,34\%$ ) и уменьшена у пациентов с ЯК ( $0,44 \pm 1,98\%$ ) по сравнению с контрольной группой ( $2,06 \pm 6,50\%$ ), где  $p < 0,05$ .

Таким образом, увеличение относительной представленности *Ruminococcus gnavus* у пациентов с БК и ЯК и *Akkermansia muciniphila* у пациентов с БК может быть дополнительным признаком дисбиоза у пациентов с ЯК и БК.

Многие авторы рассматривают увеличение числа сульфатредуцирующих бактерий в качестве еще одного показателя дисбиоза кишечника у пациентов с ВЗК. Сульфатредуцирующие бактерии продуцируют сероводород, который является токсичным для эпителиоцитов кишечника, и могут вызывать воспаление слизистой оболочки [39, 40], модулируют процессы пролиферации, апоптоза и дифференциации эпителиальных клеток толстой кишки и выступают в роли возможного триггера канцерогенеза [41]. Однако в нашем исследовании мы не обнаружили эту тенденцию: у пациентов с ЯК в стадии обострения мы наблюдали уменьшение относительного количества сульфатредуцирующих бактерий *Desulfovibrio* ( $0,001 \pm 0,009\%$ ) по сравнению с контрольной группой ( $0,005 \pm 0,17\%$ ;  $p=0,00059$ ) и пациентами с ЯК в стадии ремиссии ( $0,006 \pm 0,015\%$ ;  $p=0,03271$ ).

Седьмой признак – метаболический дисбиоз, который возникает в результате микробного дисбиоза, т. е. признаков, перечисленных выше. Микроорганизмы могут снижать иммунную толерантность и привести к неправильной активации путей, предназначенных для защиты от инвазии кишечной стенки патогенами [42]. При анализе метаболических путей между группой пациентов с ВЗК и контрольной группой обнаружены статистически значимые различия в представленности 292 метаболических путей ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с БК повышена представленность 229 путей по сравнению с контрольной группой, тогда как в группе пациентов с ЯК повышена представленность 219 метаболических путей ( $p < 0,05$ ).

В последние годы большое внимание уделяется представителям микробиоты, способным продуцировать КЖК, такие как бутират, ацетат и пропионат. Каждая КЖК образуется при ферментации субстрата бактериями определенного вида, что говорит о функциональной активности конкретных представителей кишечной микрофлоры [43]. Относительная представленность гена *Butyryl-CoA: acetate CoA transferase* незначимо снижена в группе пациентов с ЯК ( $1,27 \pm 1,35$ ;  $p > 0,05$ ) и статистически значимо снижена в группе пациентов с БК ( $0,97 \pm 1,35$ ), по сравнению с группой контроля

( $2,07 \pm 2,75$ ;  $p=0,047$ ), что может быть отражением уменьшения количества бутират-продуцирующих бактерий у больных с ВЗК.

Восьмой признак – уменьшение количества КЖК. В исследовании N. Huda-Faujan и соавт. (2010) соотношение основных КЖК в просвете толстой кишки составило: 45% (уксусная кислота – C2), 20% (пропионовая кислота – C3), 38% (масляная кислота – C4) у лиц контрольной группы и 49:20:27% соответственно у пациентов с ВЗК [44]. По данным Н.М. Намег и соавт. (2007), это соотношение может варьировать у здоровых людей от 48:29:23% до 70:15:15% и в среднем может составлять 60:20:20% [45].

В нашем исследовании соотношение основных КЖК распределилось следующим образом: в группе контроля – C2 (68,5%), C3 (11,8%), C4 (19,7%), в группе пациентов с БК – C2 (62,2%), C3 (17,4%), C4 (20,4%), у пациентов с ЯК – C2 (63%), C3 (18%), C4 (19%).

В профиле C2–C4 отмечено увеличение относительного содержания пропионовой кислоты у пациентов с БК ( $0,16 \pm 0,07$  ед.) и ЯК ( $0,16 \pm 0,07$  ед.), по сравнению с контрольной группой ( $0,13 \pm 0,03$  ед., соответственно), где  $p=0,0188$ ,  $p=0,0079$ , при сохраненном относительном содержании уксусной и масляной кислот. Однако у пациентов с ЯК и БК наблюдалось снижение абсолютного содержания уксусной ( $3,07 \pm 2,02$  и  $3,65 \pm 2,75$  мг/г) и масляной кислоты ( $0,93 \pm 0,81$  и  $1,20 \pm 1,15$  мг/г) по сравнению с контрольной группой ( $6,32 \pm 4,81$  и  $1,82 \pm 1,56$  мг/г, соответственно), где  $p < 0,05$ . В исследованиях Н. Такаishi и соавт. (2008) и К. Матсуока и соавт. (2015) также отмечается снижение количества масляной [10, 46] и пропионовой [46] кислот в кале у пациентов с ВЗК. В нашем исследовании установлено, что у пациентов с БК и ЯК снижено абсолютное содержание изомасляной (IC4) –  $0,20 \pm 0,23$  и  $0,18 \pm 0,18$  мг/г и изовалериановой (IC5) –  $0,25 \pm 0,23$  и  $0,23 \pm 0,26$  мг/г – кислот, по сравнению с контрольной группой ( $0,33 \pm 0,34$  мг/г для изомасляной,  $0,41 \pm 0,39$  мг/г для изовалериановой кислоты), где  $p < 0,05$ . Абсолютное содержание «гнилостных» жирных кислот (сумма изомасляной, изовалериановой, изокапроновой кислот), полученных в результате жизнедеятельности микроорганизмов, утилизирующих пептиды, снижено у пациентов с БК ( $0,46 \pm 0,47$  мг/г) и ЯК ( $0,43 \pm 0,44$  мг/г), по сравнению с контрольной группой ( $0,74 \pm 0,72$  мг/г), где  $p=0,03$ ,  $p=0,011$ , однако относительное содержание этих кислот оставалось без изменений. Сумма всех КЖК

(C2+C3+C4+C5+C6+IC4+IC5+IC6) ниже у пациентов с ЯК ( $5,51 \pm 3,89$ ) и БК ( $6,58 \pm 5,08$ ), по сравнению с группой контроля ( $10,35 \pm 7,7$ ), где  $p=0,0018$ ,  $p=0,0194$ . Также отмечалась тенденция к смещению анаэробного индекса в более отрицательную сторону у пациентов с ЯК ( $-0,56 \pm 0,24$ ) и БК ( $-0,55 \pm 0,26$ ), по сравнению с группой контроля ( $-0,47 \pm 0,18$ ), что также говорит об активности условно-патогенной флоры. Снижение абсолютного содержания как отдельных КЖК, так и их суммарного количества у пациентов с ВЗК может свидетельствовать об угнетении функциональной активности и численности анаэробной микрофлоры и/или об изменении утилизации КЖК колоноцитами.

## Заключение

Таким образом, изменения кишечной микробиоты у пациентов с ЯК и БК характеризуются увеличением представленности бактерий фил *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* на фоне снижения относительного количества бактерий филы *Firmicutes* и архей филы *Euryarchaeota*; снижением индекса альфа-разнообразия бактерий, уменьшением относительной представленности бутират-продуцирующих, водород-утилизирующих бактерий, *Methanobrevibacter smithii*, что может быть предпосылкой к нарушению колонизационной резистентности. Увеличение относительной представленности *Ruminococcus gnavus* у пациентов с ЯК и БК и *Akkermansia muciniphila* у пациентов с БК может быть дополнительным, характерным для пациентов с ЯК и БК, признаком дисбиоза. Снижение представленности гена *Butyryl-CoA: acetate CoA transferase* у пациентов с БК, уменьшение абсолютного содержания как отдельных КЖК, так и их суммарного количества и изменение соотношения основных КЖК у пациентов с ВЗК может свидетельствовать о снижении функциональной активности и количества анаэробной микрофлоры и/или изменении утилизации КЖК колоноцитами. Метаболический дисбиоз связан с повышением относительной представленности путей у пациентов с ВЗК.

Выявленные изменения можно рассматривать в качестве характерных признаков дисбиоза у пациентов с ВЗК и потенциальных мишеней при подборе персонализированной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома. *Consilium Medicum (Прул.)*. 2014;(8):77-82 [Lazebnik LB, Konev YuV. New understanding of the role of microbiota in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Consilium Medicum (App.)*. 2014;(8):77-82 (In Russ.)].
2. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И. Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Комличенко Э.В. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;1(137):8-30 [Sitkin SI, Vakhitov TYa, Tkachenko EI, Oreshko LS, Zhigalova TN, Radchenko VG, Seliverstov PV, Avaluyeva EB, Suvorova MA, Komlichenko EV. Gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;1(137):8-30 (In Russ.)].
3. Li KY, Wei JP, Gao SY, Zhang YY, Wang LT, Liu G. Fecal microbiota in pouchitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(40):8929-39. doi: 10.3748/wjg.v22.i40.8929
4. Presley LL, Ye J, Li X, LeBlanc J, Zhang Z, Ruegger PM, Allard J, McGovern D, Ippoliti A, Roth B, Cui X, Jeske DR, Elashoff D, Goodglick L, Braun J, Borneman J. Host-microbe relationships in inflammatory bowel disease detected by bacterial and metaproteomic analysis of the mucosal-luminal interface. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Mar;18(3):409-17. doi: 10.1002/ibd.21793
5. Ganji L, Alebouyeh M, Shirazi MH, Eshraghi SS, Mirshafiey A, Daryani NE, Zali MR. Dysbiosis of fecal microbiota and high frequency of *Citrobacter*, *Klebsiella* spp., and *Actinomyces* in patients with irritable bowel syndrome and gastroenteritis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(4):325-30.
6. Vrakas S, Mountzouris KC, Michalopoulos G, Karamanolis G, Papatheodoridis G, Tzathas C, Gazouli M. Intestinal Bacteria Composition and Translocation of Bacteria in Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170034. doi: 10.1371/journal.pone.0170034
7. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):396-425 [Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Al'manakh*

- Klinicheskoi Meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(5):396-425 (In Russ.]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425
8. Mondot S, de Wouters T, Doré J, Lepage P. The human gut microbiome and its dysfunctions. *Dig Dis.* 2013;31:278-85. doi: 10.1111/nyas.13033
  9. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821
  10. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol.* 2015;37:47-55. doi: 10.1007/s00281-014-0454-4
  11. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;317:1355-9. doi: 10.1126/science.1124234
  12. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet JP, Ugarte E, Muñoz-Tamayo R, Paslier DL, Nalin R, Dore J, Leclerc M. Towards the human intestinal microbial phylogenetic core. *Environ Microbiol.* 2009;11(10):2574-84. doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x
  13. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-8. doi: 10.1126/science.1110591
  14. Tyakht AV, Kostyukova ES, Popenko AS, Belenikin MS, Pavlenko AV, Larin AK, Karpova IY, Selezneva OV, Semashko TA, Ospanova EA, Babenko VV, Maev IV, Cheremushkin SV, Kucheryavyi YA, Shcherbakov PL, Grinevich VB, Efimov OI, Sas EI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Lyalyukova EA, Livzan MA, Vlassov VV, Sagdeev RZ, Tsukanov VV, Osipenko MF, Kozlova IV, Tkachev AV, Sergienko VI, Alexeev DG, Govorun VM. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat Commun.* 2013;4:2469. doi: 10.1038/ncomms3469
  15. Langmead B, Salzberg SL. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. *Nat Methods.* 2012;9(4):357-9. doi: 10.1038/nmeth.1923
  16. Truong DT, Franzosa EA, Tickle TL, Scholz M, Weingart G, Pasolli E, Tett A, Huttenhower C, Segata N. MetaPhlan2 for enhanced metagenomic taxonomic profiling. *Nat Methods.* 2015;12:902-3. doi: 10.1038/nmeth.3589
  17. Abubucker S, Segata N, Goll J, Schubert AM, Izard J, Cantarel BL, Rodriguez-Mueller B, Zucker J, Thiagarajan M, Henriessat B, White O, Kelley ST, Methé B, Schloss PD, Gevers D, Mitreva M, Huttenhower C. Metabolic reconstruction for metagenomic data and its application to the human microbiome. *PLoS Comput Biol.* 2012;8:e1002358. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002358
  18. Andoh A, Kuzuoka H, Tsujikawa T, Nakamura S, Hirai F, Suzuki Y, Matsui T, Fujiyama Y, Matsumoto T. Multicenter analysis of fecal microbiota profiles in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2012;47:1298-307. doi: 10.1007/s00535-012-0605-0
  19. Ohkusa T, Sato N, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Okayasu I. Fusobacterium varium localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(8):849-53.
  20. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, Timmis KN, Schreiber S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2004;53:685-93. doi: 10.1136/gut.2003.025403
  21. Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, Orsi RH, Wiedmann M, McDonough P, Kim SG, Berg D, Schukken Y, Scherl E, Simpson KW. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive Escherichia coli of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISMEJ.* 2007;1:403-18. doi: 10.1038/ismej.2007.52
  22. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:13780-5. doi: 10.1073/pnas.0706625104
  23. Gophna U, Sommerfeld K, Gophna S, Doolittle WF, Veldhuyzen van Zanten SJ. Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol.* 2006 Nov; 44(11):4136-41. doi: 10.1128/JCM.01004-06
  24. Bernstein CN, Forbes JD. Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease and Other Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Inflamm Intest Dis.* 2017;2(2):116-23. doi: 10.1159/000481401
  25. Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M, Kanai T. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases. *Keio J Med.* 2014;63(4):69-74. doi: 10.2302/kjm.2014-0006-RE
  26. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:16731-6. doi: 10.1073/pnas.0804812105
  27. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1183-9. doi: 10.1002/ibd.20903
  28. Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martínez X, Varela E, Sarrabayrouse G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut.* 2017;66:813-22. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313235
  29. Tyakht AV, Manolov AI, Kanygina AV, Ischenko DS, Kovarsky BA, Popenko AS, Pavlenko AV, Elizarova AV, Rakitina DV, Baikova JP, Ladygina VG, Kostyukova ES, Karpova IY, Semashko TA, Larin AK, Grigoryeva TV, Sinyagina MN, Malanin SY, Shcherbakov PL, Kharitonova AY, Khalif IL, Shapina MV, Maev IV, Andreev DN, Belousova EA, Buzunova YM, Alexeev DG, Govorun VM. Genetic diversity of Escherichia coli in gut microbiota of patients with Crohn's disease discovered using metagenomic and genomic analyses. *BMC Genomics.* 2018;19:968. doi: 10.1186/s12864-018-5306-5
  30. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006;55:205-11. doi: 10.1136/gut.2005.073817
  31. Mirsepasi-Lauridsen HC, Vranckx K, Engberg J, Friis-Møller A, Brynkskov J, Nordgaard-Lassen I, Petersen AM, Krogfelt KA. Disease-Specific Enteric Microbiome Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med.* 2018. doi: 10.3389/fmed.2018.00304
  32. Ghavami SB, Rostami E, Sephay AA, Shahrokh S, Balaii H, Aghdaei HA, Zali MR. Alterations of the human gut Methanobrevibacter smithii as a biomarker for inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog.* 2018;117:285-9. doi: 10.1016/j.micpath.2018.01.029
  33. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины.* 2015;(40):12-34 [Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2015;(40):12-34 (In Russ.]. doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-12-34
  34. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, Kasumi E, Bamba S, Fujiyama Y, Andoh A. Decreased abundance of Faecalibacterium prausnitzii in the gut microbiota of Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:613-9. doi: 10.1111/jgh.12073
  35. Machiels K, Joossens M, Sabino J, de Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2013;63:1275-83. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304833
  36. Hall AB, Yassour M, Sauk J, Garner A, Jiang X, Arthur T, Lagoudas GK, Vatanen T, Fornelos N, Wilson R, Bertha M, Cohen M, Garber J, Khalili H, Gevers D, Ananthakrishnan AN, Kugathasan S, Lander ES, Blainey P, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. A novel Ruminococcus gnavus clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Medicine.* 2017;9:103. doi: 10.1186/s13073-017-0490-5

37. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion*. 2016;93(1):59-65. doi: 10.1159/000441768
38. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, McGuckin MA, Florin TH. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2420-8. doi: 10.1038/ajg.2010.281
39. Pitcher MC, Beatty ER, Cummings JH. The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2000;46:64-72. doi: 10.1136/gut.46.1.64
40. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018;11(1):1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5
41. Deplancke B, Finster K, Graham WV, Collier CT, Thurmond JE, Gaskins HR. Gastrointestinal and microbial responses to sulfate-supplemented drinking water in mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003;228(4):424-33. doi: 10.1177/153537020322800413
42. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2016;152(2):327-39. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012
43. Захарова И.Н., Ардатская М.Д., Свиницкая В.И., Сугян Н.Г., Елезова Л.И., Гадзова И.С. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего bifidobacterium bb-12, lactobacillus acidophilus la-5 и фруктоолигосахарид. *Педиатрия*. 2011;(3):118-24 [Zakharova IN, Ardatkaya MD, Svintsitskaya VI, Sugyan NG, Yelezova LI, Gadzova IS. Metabolic activity of intestinal microflora in children with the use of a synbiotic containing bifidobacterium bb-12, lactobacillus acidophilus la-5 and fructooligosaccharide. *Pediathry*. 2011;(3):118-24 (In Russ.)].
44. Huda-Faujan N, Abdulmir AS, Fatimah AB, Muhammad Anas O, Shuhaimi M, Yazid AM, Loong YY. The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J*. 2010;4:53-8. doi: 10.2174/1874091X01004010053
45. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):104-19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x
46. Takaishi H, Matsuki T, Nakazawa A, Takada T, Kado S, Asahara T, Kamada N, Sakuraba A, Yajima T, Higuchi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Nomoto K, Tanaka R, Hibi T. Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol*. 2008;298:463-72. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.07.016

Поступила 30.01.2019