



Обзор

# Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии

Ситкин С.И.<sup>1,2</sup> • Вахитов Т.Я.<sup>1</sup> • Демьянова Е.В.<sup>1</sup>

**Ситкин Станислав Игоревич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии<sup>1</sup>, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии<sup>2</sup>  
✉ 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 498 48 56. E-mail: drsitkin@gmail.com

**Вахитов Тимур Язэрович** – д-р биол. наук, начальник лаборатории микробиологии<sup>1</sup>

**Демьянова Елена Валерьевна** – канд. фарм. наук, зам. начальника лаборатории микробиологии<sup>1</sup>

Измененный микробиом кишечника (дисбиоз) вовлечен в патогенез большинства неинфекционных заболеваний органов пищеварения – воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак, целиакия, печеночная энцефалопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольные поражения печени, желчнокаменная болезнь и другие. В статье рассматриваются молекулярно-биологические аспекты взаимодействия дисбиотической микробиоты с иммунной системой человека в контексте развития ВЗК. Авторами даются оригинальные трактовки понятий таксономического (микробиологического) и метаболического (функционального) дисбиоза. Особое внимание уделяется гипотезе о том, что дисбиотические состояния микробиоценоза кишечника обусловлены не столько изменениями структуры микробиома, сколько нарушениями его метаболизма, а метаболом является большим предиктором дисбиоза, нежели таксономический состав микробиома. Отмечается важность учета дисбиотических изменений микробиоты кишечника у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, поскольку они могут существенно влиять на течение и прогноз ВЗК. Подробно обсуждаются факторы, затрудняющие оценку микробиоты в клинической практике, и описываются современные тесты на дисбиоз, включая GA-mar Dysbiosis Test (GA-тест) и отечественный тест «Колонофлор-16». На основании результатов

клинических исследований, в том числе собственных, демонстрируется, что снижение генетической бутират-продуцирующей способности микробиома, наряду с увеличением численности патобионтов и снижением микробного разнообразия, – важная и неотъемлемая характеристика дисбиоза у пациентов с ВЗК, а уровень гена бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы (VcoAT) может рассматриваться как потенциальный биомаркер для оценки функциональных возможностей микробиоты кишечника в клинической практике. В заключение критически обсуждаются подходы к коррекции дисбиоза кишечника с использованием пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков и трансплантации фекальной микробиоты в дополнение к стандартной терапии ВЗК.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, бутират, воспалительные заболевания кишечника, дисбиоз толстой кишки, масляная кислота, метабиотики, метаболом, микробиом, микробиота кишечника, язвенный колит

**Для цитирования:** Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):396–425. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.

Поступила 05.09.2018;  
принята к публикации 28.09.2018

<sup>1</sup> ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России; 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, 7, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, Российская Федерация



Организм человека сегодня рассматривается как **суперорганизм**, совокупный геном которого представлен его собственным геномом и **микробиомом**. Микробиота кишечника, видовое разнообразие которой измеряется четырехзначным (более 2000 видов), а совокупное количество генов (микробиом) – семизначным числом (около 2–3 млн генов), выполняет в организме человека несколько ключевых функций: **метаболическую**, защитную и трофическую (структурную, гистологическую). Функциональные возможности микробиома (по уровню его метаболической активности) могут быть сопоставимы с деятельностью такого органа, как печень [1–3].

Взаимодействие микробиоты и организма осуществляется на принципах **мутуализма**, наиболее совершенной формы симбиоза, при которой пользу извлекают как человеческий организм, получающий от микроорганизмов целый ряд ключевых метаболитов, поддерживающих его энергетический баланс и участвующих в регуляции экспрессии его генов, иммуномодуляции и других сигнально-регуляторных процессах, так и сами микроорганизмы [4, 5]. Гипотеза о возможной роли микробиома кишечника как эпигенетического регулятора экспрессии генов человека, в том числе ключевых генов, связанных с метаболизмом липидов, ожирением и воспалением, позволила по-новому взглянуть на участие микробиоты в патогенезе и саногенезе важнейших неинфекционных заболеваний человека [6].

Измененная микробиота кишечника задействована в патогенезе абсолютного большинства неинфекционных заболеваний органов пищеварения, таких как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит и болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника (СРК), колоректальный рак (КРР), целиакия, печеночная энцефалопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольные поражения печени, желчно-каменная болезнь и др. [7–10]. Обсуждается возможное патогенетическое значение микробиома кишечника при целом спектре аутоиммунных заболеваний внекишечной локализации – гипертиреоз, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, системная красная волчанка, псориаз, псориатический артрит, склеродермия, витилиго, шизофрения, расстройства аутистического спектра [11].

### Роль микробиома в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника

При ВЗК под влиянием целого ряда сочетанных факторов – генетических, микробных,

диетических и некоторых других (медикаменты, стресс) – развивается дисфункция кишечного барьера. Повышение его проницаемости способствует транслокации (пенетрации) микроорганизмов и продуктов микробного происхождения из просвета кишечника в слизистый слой и кишечный эпителий, что приводит к активации иммунных клеток (Th1/Th2/Th17), нарушению баланса «Th17/регуляторные Т-клетки» (Treg) и продукции цитокинов с последующим развитием хронического воспаления (как реакции приобретенного иммунитета). Воспаление, в свою очередь, усугубляет уже имеющиеся нарушения барьерной функции [12, 13]. Таким образом, мы можем говорить о ВЗК как о своеобразных «полимикробных» заболеваниях, ведущая роль в патогенезе которых отводится именно измененной микробиоте кишечника – **дисбиозу**, а не патогенным микроорганизмам [14–17].

Важнейшие провоспалительные цитокины при ВЗК – фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-23. При болезни Крона в развитии хронического воспаления, опосредованного клетками Th1 и Th17, участвуют  $\gamma$ -интерферон, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$  (Th1) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17) соответственно. При язвенном колите воспаление опосредовано клетками Th2 и Th17 с участием ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-33, ФНО- $\alpha$  (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17) [12, 18].

Ключевую роль во взаимодействии с микробиотой кишечника с целью поддержания гомеостаза и обеспечения защитных функций кишечного барьера, а также в регуляции адаптивного иммунитета и баланса Th17/Treg может играть ИЛ-33. При этом сигнальная ось ИЛ-33/ST2 (через индукцию ИЛ-4-зависимого иммунного ответа) вовлечена в патогенез ВЗК, в активной фазе которых растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), секретируется провоспалительными Т-клетками кишечника, а количество защитных ST2-экспрессирующих Treg, напротив, уменьшается [19, 20].

Механизм возможного участия микробиоты кишечника в развитии и поддержании воспалительного процесса в кишечнике можно представить следующим образом. Предполагается, что в условиях микробного гомеостаза (состояние **эубиоза**, или «нормобиоза») симбиотические микроорганизмы оказывают преимущественно противовоспалительное действие, подавляя патобионтов (протеобактерии и др.), характеризующихся потенциальным колитогенным действием, путем индукции иммунного ответа с участием



регуляторных Т-клеток (Treg) кишечника, противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 и восстанавливающего островкового белка 3γ (REGIIIγ, REG3G). При ВЗК комбинация генетических факторов (мутации генов *NOD2/CARD15*, гена аутофагии *Atg161l* и гена рецептора ИЛ-23) и факторов окружающей среды (инфекции, стресс, нарушения диеты) обуславливает как нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника, так и повреждение структуры микробиоты (дисбиоз кишечника). Уменьшение числа «защитных» симбиотических бактерий и/или увеличение количества патобионтов, характерное для состояния дисбиоза, поддерживает и усугубляет воспалительный процесс [12, 21]. Так, например, увеличение численности провоспалительных микроорганизмов (см. ниже) может способствовать активизации провоспалительных Т-клеток (Th17), вызывая у генетически восприимчивых людей Th17-опосредованный аутоиммунный ответ. В свою очередь, уменьшение количества противовоспалительных микроорганизмов может стать причиной недоразвития субпопуляции ключевых иммунорегуляторных клеток (Treg). Дисбаланс между Th17 и Treg в конечном итоге приведет к развитию аутоиммунного воспаления [22].

Еще одним возможным механизмом участия микробиоты в модуляции воспаления в кишечнике может быть ее взаимодействие с Nod-подобными рецепторами [23]. Помимо этого, не так давно в экспериментальном исследовании была продемонстрирована возможная роль CARD9-ассоциированных нарушений микробного метаболизма триптофана в патогенезе ВЗК при посредничестве арил-углеводородных рецепторов (AhR) [24].

### Дисбиоз толстой кишки

Для обозначения изменений состава, структуры и функции микробиоты толстой кишки, ассоциированных с состоянием здоровья и заболеваниями, в настоящее время используется термин «дисбиоз» (дисбиоз толстой кишки), под которым, как правило, понимают 4 основных вида (типа) изменений, которые могут комбинироваться [15, 25–28]:

- 1) увеличение численности патобионтов (патогенов, «вредных», провоспалительных видов и групп микроорганизмов);
- 2) потеря (уменьшение численности) комменсальных микроорганизмов («полезных», «защитных», противовоспалительных видов и групп, «ключевых» таксонов);
- 3) снижение микробного разнообразия;

4) изменения (нарушения) микробного метаболизма.

Мы также выделяем 2 основных типа дисбиоза: **таксономический**, или микробиологический (включающий 1–3-й виды изменений), и **метаболический**, или функциональный (4-й вид изменений), которые чаще всего встречаются именно в комбинации, по крайней мере, у пациентов с ВЗК [17, 29].

### Таксономический дисбиоз кишечника

Таксономический (микробиологический) дисбиоз кишечника у больных ВЗК характеризуется в первую очередь уменьшением доли противовоспалительных микроорганизмов, как фирмикутов (Firmicutes), особенно бутират-продуцирующих бактерий (БПБ) из кластридиальных кластеров IV и XIVa (семейства Ruminococcaceae и Lachnospiraceae), так и бактериоидов, а также увеличением доли провоспалительных протеобактерий (Proteobacteria) [30, 31]. Кроме того, при ВЗК существенно уменьшается микробное разнообразие [32, 33], а общее количество микроорганизмов может даже возрастать, например, за счет факультативных анаэробов (в том числе Proteobacteria) [34].

Провоспалительные микроорганизмы и воспалительные заболевания кишечника

Помимо протеобактерий (прежде всего, семейство Enterobacteriaceae, например, адгезивно-инвазивные штаммы *Escherichia coli* (AIEC), колибактин-продуцирующая (pks+) *E. coli*, *Salmonella enterica* Typhimurium; семейство Campylobacteriaceae; семейство Desulfovibrionaceae, например, сероводород-продуцирующие *Desulfovibrio* spp. и *Bilophila wadsworthia*; род *Stenotrophomonas*; энтерогепатические виды *Helicobacter*), некоторые представители фирмикутов (такие как *Clostridium perfringens*, *Ruminococcus gnavus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* и *Peptostreptococcus* spp.), бактериоидов (энтеротоксические штаммы *Bacteroides fragilis* (ETBF), возможно, *Alistipes* spp.) и фузобактерий (*Fusobacterium* spp.) также могут способствовать развитию ВЗК (а возможно, и канцерогенезу). Уровень этих провоспалительных микроорганизмов у пациентов с ВЗК, как правило, повышается [15, 35–38].

Недавние исследования также показали возможную патогенетическую роль при ВЗК некоторых метаногенных архей (*Methanosphaera stadtmanae*), вирусов и фагов (Caudovirales, Microviridae, Norovirus (Norwalk virus), Adenoviridae, HERV), грибов (*Clavispora lusitaniae*, *Kluyveromyces*



*marxianus*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Cyberlindnera jadinii*) [15, 39].

Обсуждается также потенциальная роль в патогенезе ВЗК сегментированных филаментных (нитчатых) бактерий (СФБ, SFB) или же СФБ-подобных патобионтов [40]. СФБ, постоянные представители кишечной микробиоты грызунов и кур, относящиеся к особой группе анаэробных спорообразующих комменсальных бактерий, родственных клостридиям (*Candidatus Savagella*, Clostridiaceae), являются мощными индукторами Th17-иммунного ответа. Не так давно СФБ были найдены и в кишечнике человека [41].

Многочисленные исследования не подтвердили прямую роль патогенных и условно-патогенных инфекционных агентов, таких как *Campylobacter* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Clostridium difficile*, *Helicobacter* spp., *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Mycobacterium paratuberculosis*), *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*), вирусы кори, краснухи, эпидемического паротита, герпеса, в том числе цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр, в этиологии ВЗК [42, 43].

Спорным остается вопрос и о роли *Clostridium difficile*, которая, по некоторым данным, может ухудшать прогноз у пациентов с язвенным колитом, увеличивая потребность в колэктомии, повышая риск послеоперационных инфекционных осложнений и увеличивая летальность [44]. Тем не менее связь между инфекцией *Clostridium difficile* и язвенным колитом не является специфической. Результаты исследования, проведенного в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, показали, что среди пациентов с язвенным колитом частота выявления токсинов *Clostridium difficile* хотя и была достаточно высокой (37,2%), но не отличалась от таковой среди всех пациентов с диареей (39,1%). При этом в группе больных с «прочими заболеваниями», сопровождающимися диареей, включая СРК, КРР, ишемический колит, целиакию, *Clostridium difficile* была выявлена в 65,4% случаев, то есть вдвое чаще, чем в группах пациентов с язвенным колитом (37,2%), болезнью Крона (31,6%) и хроническим панкреатитом (36,2%) [45]. С учетом имеющихся в научной литературе данных можно предположить, что инфекция *Clostridium difficile*, скорее всего, развивается вторично, то есть уже на фоне имеющегося ВЗК, усугубляя нарушения кишечного барьера и утяжеляя течение заболевания. Факторами, способствующими повышенному риску колонизации *Clostridium difficile* у больных ВЗК, могут быть

нарушения микробиоценоза кишечника (дисбиоз), а также применение глюкокортикостероидов и других лекарственных препаратов [46].

Точные причины и механизмы роста провоспалительных микроорганизмов при ВЗК до настоящего времени не установлены. Немногочисленные экспериментальные и клинические исследования связывают увеличение численности патобионтных штаммов с генетическими (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*), диетическими (диета с высоким содержанием жира и/или белка: *Bilophila wadsworthia*, *Desulfovibrio* spp., *Desulfuromonas* spp., Erysipelotrichaceae, *Bacteroides fragilis*), фармакотерапевтическими (антибиотикотерапия: *Clostridium difficile*) и иными, пока еще не установленными, факторами (pks+ *E. coli*), которые могут привести к развитию дисбиоза провоспалительного типа [7]. Вторичный (по отношению к ВЗК) дисбиоз может быть следствием воспалительных процессов в кишечнике, приводящих к гипероксигенации эпителия с последующим ростом факультативных анаэробов (прежде всего Enterobacteriaceae, филум Proteobacteria), – дисанаэробнозу [34, 47, 48].

Аналогичные факторы лежат и в основе уменьшения популяций противовоспалительных микроорганизмов. Например, диета с низким содержанием пищевых волокон приводит к снижению уровня БПБ у пациентов с ВЗК (первичный дисбиоз) [49], а повышенная эпителиальная оксигенация, индуцированная воспалением, угнетает рост облигатных анаэробов, к которым относятся и БПБ (вторичный дисбиоз с признаками дисанаэробноза) [50].

Противовоспалительные микроорганизмы и воспалительные заболевания кишечника  
На уровне родов и видов микроорганизмов ВЗК-ассоциированный таксономический дисбиоз характеризуется значимым снижением численности противовоспалительных бактерий, прежде всего основных видов БПБ (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia* spp., *Anaerostipes* spp., *Blautia* spp., *Butyrivibrio* spp., *Clostridium* spp., *Coprococcus* spp.) [8, 40, 51–53], уменьшением отношения *Faecalibacterium prausnitzii* к потенциально провоспалительной *Escherichia coli* [54], повышением отношения *Bacteroides fragilis* spp. к *Faecalibacterium prausnitzii* [8], снижением численности рода *Papillibacter*, филогенетически родственного *Faecalibacterium* и также относящегося к кластеру IV/группе *Clostridium leptum* [55]. У пациентов с ВЗК может снижаться и уровень противовоспалительных





видов *Ruminococcus* (*R. albus*, *R. bromii*, *R. callidus*) [56], а также количество муцин/гликан-деградирующих пропионат-продуцирующих бактерий – *Akkermansia muciniphila* и *Bacteroides thetaiotaomicron*, метаболическое взаимодействие (кроссфидинг) которых с БПБ позволяет не только поддерживать физиологический уровень масляной кислоты в толстой кишке, но и в целом модулировать кишечный барьер [57–59]. Кроме того, *Bacteroides thetaiotaomicron*, метаболически наиболее активный вид бактероидов, значимо реже встречается у пациентов с язвенным колитом, чем у здоровых людей, что также подтверждает его защитную роль в отношении ВЗК [8].

Данные о роли и численности лактобацилл и бифидобактерий, традиционно считающихся если не противовоспалительными, то по крайней мере «полезными» (англ. beneficial) для организма человека, у пациентов с ВЗК противоречивы. Если в одних исследованиях выявлено значимое уменьшение численности *Lactobacillus* spp. и представителей семейства Leuconostocaceae, также относящихся к группе *Lactobacillus* [35, 60], то в других, напротив, обнаружен рост их количества [54, 61, 62]. В ряде исследований разницы в уровне лактобацилл между пациентами с ВЗК и здоровыми людьми выявлено не было [8, 63]. Уровень бифидобактерий в фекалиях у пациентов с ВЗК, как правило, либо понижен [51], либо не отличается от такового у здоровых людей [8, 52, 54].

Принципиально важно, на наш взгляд, что все противовоспалительные бактерии являются компонентами так называемого ядра микробиоты (филогенетического, филонетаболического), представляющего собой набор эволюционно стабильных видов микроорганизмов, отвечающих за большинство основных функций микробиоты [64, 65]. При ВЗК размер ядра значимо уменьшается, свидетельствуя о потере части «полезных» членов микробиома, поддерживающих гомеостаз и барьерную функцию кишечника [66].

### **Важность учета дисбиотических изменений микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника**

Обсуждая причинно-следственные взаимоотношения между дисбиотическими изменениями микробиоты и воспалением в кишечнике, следует отметить, что этот вопрос до сих пор остается открытым. Если микробиота может играть ключевую роль в патогенезе ВЗК, то хроническое воспаление также может способствовать развитию

дисбиоза, изменяя окислительное и метаболическое окружение в кишечнике [21, 48, 50]. Однако, несмотря на то что характер и направленность причинно-следственных связей между дисбиозом кишечника и ВЗК до настоящего времени не установлены, дисбиотические изменения микробиоты кишечника (**дисбиоз провоспалительного типа, характеризующийся дефицитом БПБ, ростом протеобактерий и других патобионтов, а также снижением бактериального разнообразия**), возможно, свойственные целому ряду заболеваний воспалительного характера различной локализации (ВЗК, КРР, некоторые формы СРК, целиакция), должны по крайней мере приниматься во внимание в процессе ведения пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, поскольку они могут существенно влиять на течение и прогноз заболевания [17, 33, 35, 39, 67].

Например, дисбиоз с более высоким уровнем *Proteobacteria* и *Streptococcus* ассоциирован с тяжелым течением язвенного колита, тогда как у пациентов с легкими формами заболевания фекальная микробиота отличается более высоким содержанием *Ruminococcus* и *Akkermansia* [68]. Дисбиоз с выраженным нарушением баланса между облигатными и факультативными анаэробами (дисанаэриоз с преобладанием гамма-протеобактерий) и значительным (десятикратным) увеличением общего количества бактерий при снижении бактериального разнообразия считается характерной особенностью тяжелых форм язвенного колита [34]. Дисбиоз, характеризующийся появлением или увеличением уровня ЕТВФ, АИЕС или *Fusobacterium nucleatum*, может указывать на повышенный риск развития КРР у больных ВЗК [38]. Наличие дисбиоза с повышенными уровнями *Ruminococcus gnavus* и *Enterococcus* и сниженными уровнями *Blautia* (БПБ) и *Dorea* у пациентов с ВЗК способствует развитию инфекции *Clostridium difficile* даже в отсутствие антибиотических триггеров [69].

Дисбиоз у пациентов с болезнью Крона, характеризовавшийся уменьшением численности бутират-продуцирующих фирмикутов (*Clostridium coccoides*, *C. leptum* и *Faecalibacterium prausnitzii*), коррелировал со временем до наступления рецидива после отмены инфликсимаба, а низкий уровень *Faecalibacterium prausnitzii* служил предиктором рецидива. Исходно более низкие уровни *C. coccoides*, *F. prausnitzii* и *Bacteroides* у пациентов с рецидивами в период наблюдения (в сравнении с больными, остававшимися в ремиссии) свидетельствовали о более выраженном дисбиозе у больных, склонных к рецидивированию [70].



Отсутствие же дисбиотических изменений (таких как уменьшение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* или *Roseburia inulinivorans*, снижение разнообразия фекальной микробиоты), в свою очередь, может служить неинвазивным биомаркером успешного ответа на терапию у пациентов с ВЗК, в том числе на биологическую (анти-ФНО-терапия, антиинтегриновая (ведолизумаб) и антиинтерлейкиновая терапия (устекинумаб)) [71–73].

Кроме того, исследование особенностей дисбиотической микробиоты, по всей видимости, может улучшить дифференциальную диагностику хронических заболеваний кишечника. Возможности дифференциации ВЗК, СРК и дивертикулярной болезни с помощью специфической для каждого из заболеваний «микробной подписи», а также наличие общего для всех этих заболеваний «дисбиотического ядра» (англ. core dysbiosis) недавно были продемонстрированы в итальянском исследовании [9]. Ранее особенности дисбиоза фекальной микробиоты у пациентов с СРК и ВЗК были выявлены в скандинавском исследовании с помощью 54 ДНК-зондов, нацеленных на более чем 300 бактерий на разных таксономических уровнях [74].

В крупном исследовании, использовавшем секвенирование 16S рРНК при изучении 2045 образцов фекалий, полученных от различных пациентов (ВЗК и не-ВЗК) из четырех европейских стран (Испания, Бельгия, Великобритания и Германия), было показано, что язвенный колит и болезнь Крона, несмотря на схожесть многих эпидемиологических, иммунологических, терапевтических и клинических особенностей, представляют собой **два совершенно разных подтипа ВЗК на уровне микробиома**. При этом дисбиоз при болезни Крона был более выражен, чем при язвенном колите, и характеризовался более низким микробным разнообразием, большими изменениями состава/структуры микробиома и большей неустойчивостью микробного сообщества [75]. Согласно данным других исследований, различные формы одного и того же ВЗК, например, илеоцекальная болезнь Крона и болезнь Крона толстой кишки, существенно отличались друг от друга по характеристикам их микробиомов [37].

### **Факторы, затрудняющие оценку дисбиотической микробиоты**

Микробиом человека многомерен: микробиота кишечника даже у здоровых людей имеет множество таксономических конфигураций, а состав ее может существенно меняться изо дня в день [76]. Прежде всего, состав микробиоты кишечника

очень вариателен на уровне отдельных индивидуумов – свойство так называемой **межиндивидуальной вариативности**, присущей как здоровым людям [77], так и пациентам с ВЗК [78]. Межиндивидуальные различия состава микробиоты, например, объясняли более 50% дисперсии (разброса) данных, полученных при исследовании микробиоты толстой кишки у больных язвенным колитом и здоровых добровольцев методом «глубокого» секвенирования [78]. Это означает, что в отличие от рутинных биохимических исследований (например, крови или мочи), где границы нормы для отдельных показателей, как правило, достаточно узкие и хорошо определены, при исследовании фекальной микробиоты диапазоны нормы для отдельных видов микроорганизмов могут быть слишком широкими (например, 0–10<sup>9</sup>), чтобы вообще имело смысл их устанавливать. Многие таксоны в пределах такой «нормы» могут либо полностью отсутствовать у некоторых индивидуумов, либо, наоборот, доминировать у других [76]. Кроме того, чувствительность многих методов (например, полимеразной цепной реакции) не позволяет количественно определять микроорганизмы в рутинной лабораторной практике при уровнях, меньших, чем 10<sup>3</sup> эквивалентов КОЕ/г [79].

Следующим немаловажным фактором, осложняющим оценку дисбиоза кишечника и его связи с развитием и течением заболевания, является **временная изменчивость (волатильность)** микробиоты [80, 81]. Временная изменчивость – свойство, присущее не только дисбиотической, но и здоровой микробиоте. Исследование временной динамики микробиоценозов 85 взрослых учащихся из трех американских университетов (образцы собирались еженедельно в течение трехмесячного периода) продемонстрировало высокие уровни изменчивости во времени как в отношении разнообразия, так и структуры микробиоты различных биотопов (толстая кишка (фекалии), кожные покровы (лоб, ладонные поверхности кистей), язык). Полученные данные позволили сделать выводы о необходимости учета временной динамики при изучении связи изменений микробиома с изменениями состояния здоровья [82]. У пациентов с ВЗК микробное сообщество кишечника еще менее устойчиво (то есть более изменчиво) во времени, чем у здоровых людей. Исследование (с использованием метода секвенирования нового поколения на платформе Illumina HiSeq 2000) 683 фекальных образцов (от 109 пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона), собиравшихся каждые три месяца в течение двух лет, показало, что при

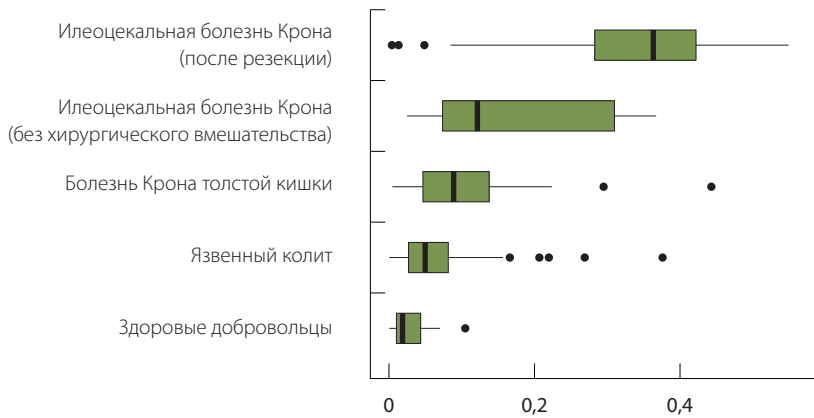


Рис. 1. Отклонение состава микробиома от «здоровой плоскости» у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [37] (адаптировано)

ВЗК наблюдаются «драматические» изменения микробиома во времени с практически полной потерей некоторых комменсальных видов. У ряда пациентов с ВЗК, например, всего за несколько месяцев более половины состава их микробиомов было замещено другими микроорганизмами. Наибольшие «колебания» микробного состава (так называемая волатильность, то есть отклонение от «здоровой плоскости») наблюдались при илеоцекальной форме болезни Крона, особенно у больных, перенесших резекцию илеоцекального отдела, наименьшая волатильность – при язвенном колите и болезни Крона толстой кишки (рис. 1) [37]. Повышенную вариабельность микробиома пациентов с илеоцекальной болезнью Крона выявило и метагеномное исследование, использовавшее модель на основе полиномиального распределения Дирихле и показавшее также, что дисбиотические кластеры с более изменчивым составом микроорганизмов (1-й, с преобладанием *Prevotella*, и 4-й, с дефицитом БПБ *Faecilibacterium*) могут быть связаны с хроническими заболеваниями, в том числе с ВЗК [83].

Приведенные исследования, по сути, подтверждают применимость так называемого **принципа Анны Карениной** для описания изменений микробиоценоза кишечника при ВЗК, в том числе динамических [84, 85]. Общее правило принципа Анны Карениной применительно к дисбиозу может гласить, что межиндивидуальные различия микробиоты кишечника у пациентов с дисбиозом, как и ее временные изменения/колебания (динамическая волатильность), выражены значительно сильнее, чем у здоровых людей, или иначе, перефразируя Л.Н. Толстого, «**Все здоровые микробиомы похожи друг на друга, каждый дисбиотический микробиом «дисбиотичен» по-своему**». То

есть измененная (дисбиотическая) микробиота кишечника имеет существенно больше конфигураций, чем неизменная («здоровая»), что, на наш взгляд, может значительно затруднить оценку и интерпретацию дисбиотических состояний в контексте их связи с заболеванием.

«Здоровый» же микробиом при этом может тяготеет скорее к неустойчивому состоянию, чем к устойчивому. Это вытекает как из того же принципа Анны Карениной, так и из аналогичного **принципа хрупкости хорошего**, предложенного российским математиком академиком В.И. Арнольдом применительно к теории катастроф и используемого для описания устойчивости многопараметрических динамических систем, к каковым относятся и биологические системы, включая микробиом кишечника [86, 87]. Согласно принципу хрупкости хорошего, все хорошее (например, устойчивость) более хрупко, чем плохое. При этом все хорошие объекты удовлетворяют нескольким требованиям одновременно, плохим же считается объект, обладающий хотя бы одним из ряда недостатков [86]. Таким образом, любое изменение состава и структуры микробиома (например, после антибиотикотерапии, в результате перенесенной инфекции, при изменении характера питания, а в случае с ВЗК, если предположить, что воспалительные изменения являются первичными, – в результате повышения оксигенации эпителия толстой кишки, обусловленного воспалением) может привести к потере системой равновесия и переходу ее в неустойчивое (более «плохое») состояние. Такое неустойчивое состояние, в котором микробиота может находиться достаточно долго (ведь согласно В.И. Арнольду, «в отличие от устойчивости, неустойчивость устойчива» [86]), еще не обязательно является дисбиозом. При незначительных изменениях микробиоты и сохранении ее функциональной активности и защитных свойств можно говорить о состоянии **неустойчивого эубиоза**, но в любом случае переход от такого «плохого» эубиоза к дисбиозу может произойти гораздо быстрее и легче, чем в случае со здоровым («хорошим») микробиомом.

Если факторы, приведшие к развитию неустойчивого дисбиотического состояния, не очень агрессивны и продолжительны, то, скорее всего, произойдет возврат к состоянию эубиоза, то есть восстановление состава, структуры и функции микробиоты, называемое некоторыми исследователями **ребиозом** (англ. rebiosis) [27]. Подобная ситуация описана, например, в американском исследовании, когда у пациента из США во время



путешествия в Юго-Восточную Азию под воздействием специфических факторов (диета, микробное окружение и другие факторы окружающей среды) развилась диарея путешественника (2 эпизода продолжительностью 6 и 10 дней). При этом, несмотря на существенные изменения микробиоты кишечника в период диареи, такие как увеличение отношения Bacteroidetes к Firmicutes с 0,37 до 0,71 и появление кластера, богатого протеобактериями, ее восстановление (ребиоз) произошло достаточно быстро – в течение 2 недель после возвращения пациента из поездки [88].

К сожалению, в случае с более агрессивными и/или длительно действующими факторами, такими как антибиотикотерапия, кишечные инфекции и хроническое воспаление (ВЗК), возможно развитие **устойчивого дисбиоза**, проявляющегося невозможностью даже после клинически эффективной терапии и достижения ремиссии вернуться к прежнему, «здоровому» состоянию микробиома в течение довольно длительного периода времени [89].

Подобные ситуации, несмотря на их кажущуюся парадоксальность (поскольку дисбиоз априори представляет собой неустойчивое состояние, или, вернее, динамическую последовательность неустойчивых состояний), описаны, например, у пациентов, лечившихся антибиотиками. Так, при использовании клиндамицина, угнетающего рост *Faecalibacterium prausnitzii* (и других членов кластеридиального кластера IV / группы *Clostridium leptum*) и *Bacteroides vulgatus*, коэффициент сходства микробиоты до и после лечения составлял всего лишь 11–18% [90], а состав некоторых бактериальных групп (например, *Bacteroides*) после семидневного курса препарата не возвращался к первоначальному состоянию на протяжении последующих 2 лет [91]. Терапия кларитромицином и метронидазолом, широко используемыми, в частности, для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*, способна в некоторых случаях привести к дисбиотическим сдвигам микробиоты продолжительностью до 4 лет после окончания антибиотикотерапии [92].

Кишечные инфекции также способны индуцировать устойчивый дисбиоз. В американском исследовании рассматривается случай пациента с пищевым отравлением, причем не принимавшего антибиотики, у которого на фоне инфекции *Salmonella* sp. произошло фактическое замещение одного микробного кластера другим, сохранявшееся после выздоровления вплоть до окончания периода наблюдения (3 месяца). При этом доля одних видов (кластер 4), исходно составлявших 44% микробиома, уменьшилась до <1%, а доля

других (кластер 7), напротив, увеличилась с 15 до 65% [88].

С нашей точки зрения, существование подобных устойчивых дисбиотических состояний может быть особенностью определенных подгрупп больных ВЗК, при этом не обязательно леченных антибиотиками, а идентификация предикторов их развития (микробных, метаболомных, генетических) будет способствовать раннему выявлению пациентов со склонностью к устойчивому дисбиозу и своевременной его профилактике. Кроме того, исходя из вышеупомянутых принципов (принцип Анны Карениной и принцип хрупкости хорошего), можно надеяться, что устойчивые дисбиотические состояния с течением времени также будут стремиться к неустойчивости, то есть к переходу в состояние неустойчивого дисбиоза, а затем и зубиоза. Остается только найти правильный терапевтический инструмент, который смог бы индуцировать такой переход и в конечном итоге обеспечить ребиоз. По мнению ряда исследователей, перспективными методами борьбы с устойчивым дисбиозом при ВЗК и других заболеваниях могут стать применение правильно подобранных пробиотиков, например, на основе *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Butyrivibrio pullicaecorum*, *Bacteroides thetaiotaomicron* или *Escherichia coli* Nissle 1917, метабиотиков на основе микробных метаболитов (бутират, пропионат, индолпропионовая кислота), а также трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ, ФМТ) [89, 93–95].

Помимо рассмотренных выше фундаментальных особенностей микробиоты, не стоит недооценивать и ее **пространственные характеристики**, например, различия между фекальной (просветной) микробиотой и микробиотой слизистой оболочки (пристеночной) (так называемые радиальные, или поперечные, различия), как и различия между образцами пристеночной микробиоты, взятыми из разных отделов толстой кишки (так называемые продольные различия) [78]. И если, как показывают исследования, различия в составе микробиоты из разных отделов толстой кишки, возможно, не столь важны, то игнорирование различий между фекальной и пристеночной микробиотой может существенно повлиять на оценку и интерпретацию дисбиотических изменений при ВЗК и, как следствие, на принятие терапевтических решений [96, 97]. Исследования показывают, что таксономическая принадлежность микроорганизмов слизистой оболочки толстой кишки, ассоциированных с ВЗК, может быть совершенно иной. Так, например, в биоптатах слизистой оболочки кишечника пациентов с обострением





язвенного колита был выявлен повышенный (по сравнению с ремиссией) уровень бактериальных родов *Stenotrophomonas*, *Parabacteroides*, *Elizabethkingia*, *Pseudomonas*, *Micrococcus*, *Ochrobactrum* и *Achromobacter*, большинство из которых не фигурируют в результатах исследований фекальной микробиоты у больных ВЗК [98].

Географические факторы, этническая принадлежность и особенно **характер питания (диета)** и **фармакотерапия (антибиотики, месалазин, тиопурины, ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты, антипсихотики, анксиолитики, метформин)** также значимо влияют на состав микробиоты как у здоровых людей, так и у пациентов с ВЗК, и, вероятно, могут искажать результаты оценки дисбиотического состояния в контексте его связи с заболеванием [31, 99–101].

Обобщая вышесказанное, можно заключить: действие таких факторов, как межиндивидуальная вариабельность и временная изменчивость (неустойчивость, волатильность) микробиоты кишечника человека, способно существенно осложнить получение и интерпретацию данных о возможной связи ее изменений с развитием, течением и прогнозом заболевания, а подтверждение правомерности применения принципа Анны Карениной при описании дисбиотических состояний может фактически свести на нет попытки идентификации специфических и чувствительных микробных биомаркеров ВЗК, пригодных для использования в рутинной практике.

Существует несколько возможных путей преодоления описанных выше проблем. Одни из них могут быть связаны с разработкой специальных методов оценки дисбиоза кишечника на основе современных инструментов математической статистики. В качестве примера можно привести **CLOUD-тест (Cloud-based LOcally linear Unbiased Dysbiosis, CLOUD)** – универсальный робастный (устойчивый) непараметрический тест на дисбиоз, использующий высокоразмерную матрицу экологических расстояний. Тест учитывает большинство из рассмотренных выше ограничений, таких как многомерность, высокая межиндивидуальная вариабельность и временная изменчивость микробиома, и, сравнивая «облако» микробиома пациента с «эталонным облаком» микробиома здорового индивидуума, позволяет установить, является ли микробиом дисбиотическим с точки зрения как подобия, то есть сходства с эталоном, так и стабильности [76].

Другие пути (учитывая тот факт, что рассмотренные ограничения в большей степени касаются

чисто микробиологических подходов к исследованию микробиоты, оценивающих ее состав и структуру исключительно с таксономических и филогенетических позиций) могут быть связаны с более широким использованием методов оценки функциональной (метаболической) способности микробиоты – функциональной метагеномикой, метатранскриптомикой, метапротеомикой и метаболомикой [102–106].

### Метаболический дисбиоз кишечника

Важность учета метаболической активности микробиоты кишечника, оценки и правильной интерпретации ее изменений обусловлена прежде всего тем, что наряду с таксономическими изменениями микробиоты у пациентов с ВЗК развивается и так называемый **метаболический (функциональный) дисбиоз** [29]. Изменения микробного метаболизма при этом могут иметь большее значение в патогенезе ВЗК и других хронических заболеваний человека, чем изменения в составе микробиоты [25, 40]. Обсуждается гипотеза о том, что дисбиотические состояния микробиоценоза кишечника обусловлены не столько изменениями структуры микробиома, сколько нарушениями его метаболизма, а **метаболом является большим предиктором дисбиоза, нежели таксономический состав микробиома** [107].

В основе любого метаболического дисбиоза лежат изменения метаболизма (метаболических путей) микробиоты кишечника под влиянием различных факторов, как **внешних** – диетических, фармакологических (ксенобиотики, антибиотики и другие противомикробные средства), инфекционных, факторов окружающей среды, так и **внутренних** – факторов, связанных с микробиотой (условно-патогенные виды/патобионты, нарушение кроссфидинга и конкуренция между микроорганизмами за источники питания и ко-субстраты, нарушение *quorum sensing*, нарушение формирования биопленок) и организмом человека (генетические, иммунологические, метаболические, нейровегетативные, моторные/кинетические и др.), приводящие к качественным и количественным изменениям метаболома микробиома и нарушению интеграции микробного метаболизма с метаболизмом человека [29].

Метаболический дисбиоз при ВЗК связан в первую очередь с нарушением микробного синтеза **короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)** и других карбоновых кислот, играющих ключевую роль в энергоснабжении эпителия кишечника (**бутират**), способствующих поддержанию барьерной функции кишечника (бутират, индолпропионовая

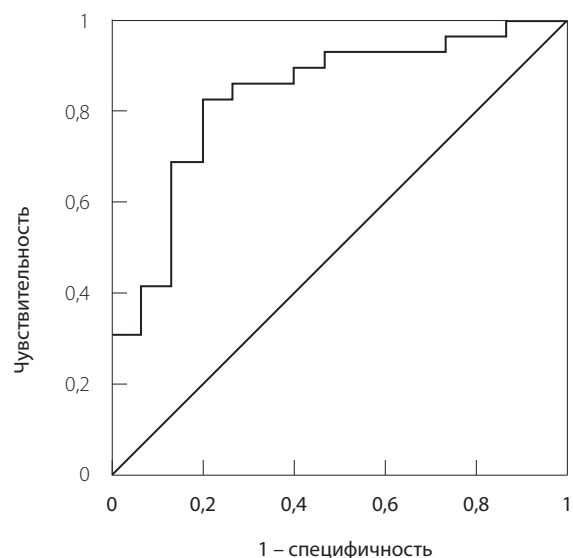


кислота, ацетат), служащих субстратами для липогенеза (ацетат) и глюконеогенеза, в том числе кишечного (пропионат, бутират), а также обладающих противовоспалительными и противоопухолевыми эффектами (бутират, пропионат, индолпропионовая кислота) [108–110]. Патогенетическое значение в развитии хронического воспаления в кишечнике может иметь повышение микробной продукции сероводорода, аммиака и вторичных желчных кислот, а также повышенный микробный катаболизм **триптофана** (преимущественно по кинурениновому пути) [24, 29, 54, 111].

Сравнительный анализ фекальной и пристеночной микробиоты у пациентов с ВЗК и здоровых добровольцев методом пиросеквенирования гена 16S рРНК показал, что микробная функция при ВЗК пострадала больше, чем состав микробиоты: изменения коснулись 12% метаболических путей по сравнению с 2% родов микроорганизмов. Наиболее значимо изменилась представленность метаболических путей окислительного стресса, углеводного обмена, биосинтеза аминокислот, транспорта и поглощения нутриентов. Микробиом при болезни Крона подвздошной кишки характеризовался увеличением представленности метаболических путей вирулентности и секреции [40].

Показано, что уровень целого ряда метаболитов в крови и других биологических жидкостях (субстратах) может определяться метаболической активностью микробиоты кишечника [60, 112–115]. Именно поэтому помимо изменений представленности генов, кодирующих белки, включенные в те или иные метаболические пути, индикаторами (биомаркерами) метаболического дисбиоза при ВЗК могут служить измененные (повышенные или пониженные) уровни метаболитов микробного происхождения в кишечнике (фекалиях), биоптатах слизистой оболочки, крови, моче, выдыхаемом воздухе.

Так, например, у пациентов с язвенным колитом концентрации молочной, 2-гидроксиизовалериановой, 3-гидроксикоричной, янтарной, бензойной и парагидроксибензилуксусной кислот в сыворотке крови были значимо повышены по сравнению со здоровыми добровольцами, а уровень капроновой кислоты был значимо ниже. Выявленные значимые отрицательные корреляции между уровнем БПБ *Faecalibacterium prausnitzii* в кале и концентрациями янтарной, фумаровой и бензойной кислот в сыворотке крови подтверждают возможную роль дикарбоновых и фенилкарбоновых кислот в патогенезе ВЗК. Некоторые из метаболитов микробного или



**Рис. 2.** ROC-кривая для 2-гидроксиизовалериановой кислоты – потенциального сывороточного маркера хронического воспаления в кишечнике; AUC = 0,834 (95% доверительный интервал: 0,706–0,963,  $p < 0,001$ ), чувствительность – 83%, специфичность – 80% [104]

смешанного происхождения (микробного + эндогенного), например, 2-гидроксиизовалериановая кислота, связанная с такими патобионтами и патогенами, как *Proteus mirabilis*, *Eggerthella lenta* и *Listeria* spp., могут претендовать на роль универсальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике (вне зависимости от природы заболевания) (рис. 2) [104].

В другом исследовании фекальный уровень нескольких микробных метаболитов, в том числе парагидроксибензилуксусной и 5-аминовалериановой кислоты, был значимо повышен при язвенном колите, в то время как уровень других метаболитов в кале был снижен. Сильная положительная корреляция наблюдалась между родом *Flavobacterium* и 3-метиладипиновой кислотой, 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислотой, лимонной кислотой и метиламином. Род *Oscillospira* значимо коррелировал с 3-метиладипиновой кислотой, 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислотой и лимонной кислотой, род *Veillonella* – с лимонной кислотой [116].

В последнее время получены данные о нарушении микробного метаболизма триптофана при ВЗК, имеющем, возможно, патогенетическое значение и сопровождающемся изменением уровней как самого триптофана, так и его метаболитов в сыворотке крови [24, 111]. Ранее, по результатам метаболомного исследования фекалий и образцов слизистой оболочки толстой кишки, было



показано, что у пациентов с активным язвенным колитом наблюдаются значимые изменения микробного метаболизма триптофана, фенилаланина, желчных кислот и полиненасыщенных жирных кислот [60].

### Клиническая целесообразность оценки функциональной способности микробиоты

Одной из ключевых характеристик микробиоты кишечника является **функциональная избыточность** – свойство, обеспечивающее возможность выполнения сходных метаболических функций филогенетически различными микроорганизмами, то есть фактически возможность замещения одних видов другими без потери функции. Микробная экосистема кишечника обладает очень высокой степенью функциональной избыточности, биологический смысл которой – поддержание **функциональной стабильности микробиоты**, обеспечивающее ей определенные эволюционные преимущества в мутуалистических взаимоотношениях с организмом хозяина [64, 117–120].

Концепция функциональной избыточности микробиоты была подтверждена в метагеномных исследованиях (в том числе в рамках проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP)), показавших, что несмотря на значительную разницу в индивидуальном составе микробиоты исследуемых лиц, относительная численность функциональных категорий генов (functional categories of genes, COG) и метаболических путей (KEGG) у этих же индивидуумов практически не различается [119, 121].

Можно предположить, что и при таксономическом дисбиозе микробиота в ряде случаев долгое время может оставаться функционально стабильной, то есть способной осуществлять основные (жизненно важные) биохимические реакции, такие как ферментация полисахаридов с образованием КЖК (ацетат, пропионат и бутират), метаболизм желчных кислот, холина и ксенобиотиков (например, гетероциклических аминов) и др. Метаболические функции одних («утраченных») видов микроорганизмов при этом принимают на себя другие виды, филогенетически не обязательно связанные с первыми. В подобных ситуациях терапевтическая коррекция дисбиоза, возможно, и не потребуется.

Вместе с тем, как уже подчеркивалось, микробная функция при ВЗК может быть нарушена даже в большей степени, чем состав микробиоты [40]. Вполне можно представить себе ситуацию, когда нарушенный микробный метаболизм

(метаболический дисбиоз) у больного ВЗК не будет сопровождаться таксономическими изменениями. Результаты исследования состава микробиоты у такого пациента будут интерпретированы как «нормальные» (отсутствие дисбиоза), а корригирующая терапия (в отсутствие данных о нарушении микробного метаболизма) назначена не будет, что может негативно повлиять на течение заболевания.

Таким образом, можно выделить несколько основных причин, указывающих на необходимость оценки функциональных возможностей микробиоты наряду с ее таксономическими характеристиками [25, 28, 40, 64, 120]:

- метаболический дисбиоз не обязательно (не всегда) сопровождается значимыми изменениями качественного и/или количественного состава микробиоты на таксономическом уровне, и наоборот;
- нарушения микробного метаболизма могут оказывать гораздо большее влияние на развитие, течение и прогноз заболевания, чем изменение состава и структуры (дисбаланс) микробиоты;
- более выраженная межиндивидуальная вариабельность и временная изменчивость (волатильность) таксономических изменений микробиоты по сравнению с метаболическими (функциональными), часто не позволяющая выявить общие закономерности дисбиотических изменений и их связь с заболеванием;
- возможность выбора наиболее адекватного и эффективного способа диетической и фармакотерапевтической коррекции дисбиоза и его профилактики по результатам оценки метаболической способности микробиома.

### Современные возможности оценки и интерпретации дисбиотических состояний

Возможности объективной оценки дисбиотических изменений микробиоты толстой кишки в клинической практике пока еще весьма ограничены.

Широко используемый **метод бактериологического исследования кала**, разработанный еще в 70-х годах прошлого столетия Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской (1977), основным достоинством которого является довольно точная верификация патогенных бактерий семейства Enterobacteriaceae, имеет ряд существенных недостатков, основные из них – крайне ограниченный набор определяемых микроорганизмов и низкая воспроизводимость результатов [122].



В настоящее время он не может быть рекомендован для оценки дисбиоза кишечника у больных ВЗК.

Серьезным препятствием, по нашему мнению, становится отсутствие рутинных методов оценки пристеночной микробиоты, роль которой в патогенезе воспалительных процессов в кишечнике и поддержании функции кишечного барьера трудно переоценить [62].

Морально устарел и не применим для ведения пациентов с ВЗК и другими заболеваниями, сопровождающимися дисбиозом кишечника, отраслевой стандарт «**Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника**» (ОСТ 91500.11.0004-2003), утвержденный приказом Минздрава России № 231 от 9 июня 2003 года, то есть более 15 лет назад [122].

Стоит особо подчеркнуть, что подавляющее большинство микроорганизмов (до 75–80%), населяющих кишечник человека, не поддаются (или плохо поддаются) микробиологическому культивированию и могут быть исследованы только с помощью молекулярно-генетических (культурально-независимых) методов: метагеномики, высокопроизводительного секвенирования (например, Illumina MiSeq), полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), денатурирующего градиентного гель-электрофореза (DGGE) и др. [123–125]. Однако указанные методы исследования микробиоты пока еще недостаточно широко используются в рутинной практике, будучи преимущественно инструментом научных изысканий [122, 125].

Из молекулярно-генетических методов, «дошедших» к настоящему времени до применения в клинической практике, на наш взгляд, стоит отметить норвежский тест на дисбиоз GA-map Dysbiosis Test [68, 74] и отечественную тест-систему «Колонофлор-16» на основе количественной полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией [8, 126].

**GA-map Dysbiosis Test** (GA-тест) основан на профилировании ДНК с использованием зондов, нацеленных на переменные участки (V3–V7) гена бактериальной 16S рРНК. GA-тест сертифицирован в странах Евросоюза «для использования в качестве инструмента анализа ДНК микробиоты кишечника с целью идентификации и выявления особенностей дисбиоза». GA-тест прошел валидацию в крупном европейском многоцентровом исследовании у пациентов с ВЗК и СРК [74] и позже был использован в нескольких клинических исследованиях для оценки фекальной микробиоты

при ВЗК и СРК, в том числе у пациентов с вновь диагностированным язвенным колитом [68].

В первом исследовании, в частности, было выявлено значимое уменьшение интенсивности сигнала GA-map (Genetic Analysis' Microbiota Analysis Platform) для *Bacteroides/Prevotella*, отражающее снижение уровня этой бактериальной группы у больных ВЗК с дисбиозом (в исследование были включены образцы кала, полученные от пациентов из Норвегии, Швеции, Дании и Испании). Интересно, что в когорте испанских пациентов при этом наблюдалось десятикратное увеличение интенсивности сигнала *Bacteroides stercoris* у пациентов с дисбиозом, что, по мнению исследователей, могло быть связано с различиями между скандинавской и средиземноморской диетами [74]. Второе исследование обнаружило значимые различия в составе фекальной микробиоты между пациентами с легким и среднетяжелым/тяжелым язвенным колитом, однако GA-тест оказался неспособным различить пациентов с разными по тяжести формами заболевания только лишь на основании рассчитываемого индекса дисбиоза (Dysbiosis index) [68].

Отечественная тест-система «**Колонофлор-16**» на протяжении нескольких лет успешно использовалась в экспериментальных и клинических исследованиях, в том числе у пациентов с ВЗК, целиакией, КРР, рассеянным склерозом, а также псевдомембранозным колитом, леченным с помощью ТФМ [17, 126–129]. Основные преимущества данной тест-системы заключаются в том, что помимо основных, традиционно определяемых бактериальных групп и видов микроорганизмов, в том числе патобионтов, она позволяет идентифицировать важнейшую БПБ кишечника человека *Faecalibacterium prausnitzii*, иммунорегулирующий вид бактериоидов *Bacteroides thetaiotaotomicron*, а также патобионты *Fusobacterium nucleatum* и *Parvimonas micra*, ассоциированные с КРР. Отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, рассчитываемое по результатам теста, может рассматриваться как потенциальный биомаркер дисбиоза кишечника провоспалительного типа [8].

В последнее время также предпринимаются попытки выявления универсальных микробных биомаркеров дисбиоза, свойственных не конкретной нозологической форме, а целой группе заболеваний кишечника (например, ВЗК, КРР, псевдомембранозный колит/инфекция *C. difficile*) [130] или еще более широкой группе, включающей различные заболевания, не ограничивающиеся поражением органов пищеварения (болезнь Крона,





язвенный колит, КРР, заболевания кишечника, сопровождающиеся диареей, инфекция *C. difficile*, ревматоидный артрит, псориатический артрит, неалкогольный стеатогепатит, минимальная печеночная энцефалопатия, цирроз печени, ожирение, сахарный диабет 1-го типа, расстройства аутистического спектра, ВИЧ) [131]. Но несмотря на получение в таких исследованиях вполне обнадеживающих результатов, демонстрирующих, что большинство бактериальных ассоциаций не являются болезнью-специфичными, а характерны для многих заболеваний, до внедрения подобных микробных биомаркеров в клиническую практику еще очень далеко.

Что касается метаболического дисбиоза, не всегда сопровождаемого таксономическими изменениями (могут «переключаться» лишь микробные метаболические пути), то для его диагностики требуются совершенно иные подходы – **метагеномные, метатранскриптомные, метапротеомные, метаболомные** (оценка метаболома фекалий, мочи, сыворотки крови, выдыхаемого воздуха, биоптатов слизистой оболочки и других субстратов с помощью методов хромато-масс-спектрометрии или спектроскопии ядерного магнитного резонанса) и другие, например, **IgA-Seq – иммунологическое профилирование** [103–106, 132]. Стоит отметить, однако, что в силу ряда объективных причин (методологических, методических, экономических) большинство этих методов, в том числе и определение микробных метаболитов, в настоящее время имеет преимущественно фундаментальное значение и используется в научных исследованиях для уточнения роли микробиоты в развитии ВЗК и других заболеваний и анализа вовлеченных в их патогенез метаболических путей.

Более перспективным для использования в клинической практике может стать другой путь – **определение микробных генов**, отвечающих за наиболее важные метаболические пути и ключевые метаболические процессы (функции), такие как синтез масляной кислоты и других КЖК, продукция сероводорода, синтез и биотрансформация желчных кислот, метаболизм триптофана и других ароматических аминокислот [102, 111, 133–136]. Определение таких генов позволит идентифицировать **функциональные группы микроорганизмов**, составляющих основу филометаболического ядра микробиоты (например, БПБ, сульфат-редуцирующие бактерии, ацетогены, метаногены, бактерии, метаболизирующие желчные кислоты, бактерии, участвующие в метаболизме ароматических аминокислот), и связать их

представленность в микробиоме пациента с риском развития, течением и прогнозом ВЗК [49, 65, 135, 137].

### **Снижение бутират-продуцирующей способности микробиома как детерминанта дисбиоза толстой кишки, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника**

Масляная кислота (бутират) – важнейший продукт микробного метаболизма в кишечнике, оказывающий энергетические (бутират – основной источник аденозинтрифосфата (АТФ) для колоноцитов) [138–140], иммуномодулирующие, противовоспалительные и антиканцерогенные эффекты [39, 141].

БПБ составляют от 4 до 30% и более от общего числа всех бактерий толстой кишки, при этом доля только одной из них – *Faecalibacterium prausnitzii* – может достигать 15% [142]. По данным метагеномного анализа, в среднем около 20% всех генов микробиома кодируют белки, связанные с синтезом бутирата [143].

Уменьшение численности БПБ и снижение микробной продукции масляной кислоты при ВЗК, выявленные во многих исследованиях, имеют, по всей видимости, патогенетическое значение. Недавно было показано, что противовоспалительные эффекты *Faecalibacterium prausnitzii* при экспериментальном колите были специфически опосредованы именно бутиратом (а не другими метаболитами), поддерживающим баланс Th17/Treg путем ингибирования гистондеацетилазы 1 [144]. Бутират также поддерживает барьерную функцию кишечного эпителия посредством ИЛ-10-рецептор-зависимой репрессии белка плотных контактов клаудина 2 [145]. Дисбиотическое истощение БПБ снижает эпителиальную сигнализацию через бутиратные гамма-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), повышая биодоступность кислорода в толстой кишке. Гипероксигенация эпителия, в свою очередь, приводит к росту потенциально патогенных протеобактерий, прежде всего семейства Enterobacteriaceae, усугубляя дисбиоз (дисанаэробноз) и воспаление [47]. Вместе с тем как воспаление, так и энтеробактерии (например, энтеропатогенная *Escherichia coli*) снижают активность специфического H<sup>+</sup>-связанного белка-транспортера MCT1 (монокарбоксилатный переносчик 1), нарушая транспорт бутирата в колоноциты [146–148]. Сульфид (сероводород), продуцируемый провоспалительными сульфат- и сульфит-редуцирующими протеобактериями (*Desulfovibrio piger*, *Bilophila wadsworthia*), также



может подавлять  $\beta$ -окисление масляной кислоты, приводя к значимому снижению уровня АТФ в эпителиальных клетках [149].

Возвращаясь к вопросу о причинно-следственных взаимоотношениях между дисбиотическими изменениями микробиоты и воспалением в кишечнике, можно предположить, что, скорее всего, имеет место взаимное влияние: **как дисбиоз способствует развитию воспаления, так и наоборот, воспаление индуцирует и усугубляет дисбиоз** [21, 48, 95].

Возможный механизм такого влияния, объясняющий участие микробиома в патогенезе ВЗК, может быть описан следующим образом. Снижение уровня БПБ и продукции бутирата, вызванное, например, дефицитом бутирогенных субстратов в рационе и/или иными причинами (антибиотики, инфекции), способствует развитию воспаления через PPAR- $\gamma$ -опосредованный механизм за счет нарушения баланса Th17/Treg и повышения проницаемости кишечного барьера. Воспаление, в свою очередь, переключает  $\beta$ -окисление бутирата (основной механизм производства АТФ в колоноцитах) на гликолиз, результирующий в образовании лактата и повышении оксигенации эпителия, поддерживая таким образом рост факультативных анаэробов семейства Enterobacteriaceae (таких, например, как *Escherichia* и *Salmonella*) и подавляя рост обязательных анаэробов (таких как БПБ). Энтеробактерии способствуют активации провоспалительных Т-клеток (Th17), еще больше усугубляя дисбаланс между Th17 и Treg и поддерживая воспаление. Порочный круг (*circulus vitiosus*) патогенеза замыкается [95].

С учетом результатов клинических исследований есть все основания полагать, что дисбиоз кишечника провоспалительного типа, характеризующийся дефицитом БПБ и собственно бутирата (бутират-ассоциированный дисбиоз), не только играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, но и оказывает значимое влияние на их течение и прогноз [17, 35, 39, 70].

Какие возможности существуют сегодня для оценки бутират-ассоциированного дисбиоза в клинической практике?

**Во-первых**, мы можем определять численность основных БПБ (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia* spp. и др.) в фекалиях, как это и делается сейчас в экспериментальных и клинических исследованиях [36, 51, 52]. Проблема, однако, заключается в том, что интерпретация результатов в данном случае может быть искажена из-за высокой функциональной избыточности микробиоты (см. выше),

наиболее выраженной именно среди БПБ [143, 150]. Поскольку потеря одних видов может быть функционально замещена другими, то определение какого-либо одного или даже нескольких видов (таксонов) БПБ, с учетом свойства функциональной избыточности, представляется малоинформативным. Единственным исключением, на наш взгляд, является определение *Faecalibacterium prausnitzii*, поскольку есть основания полагать, что ее противовоспалительные свойства могут быть связаны не только с продукцией масляной кислоты, но и с синтезом белков типа МАМ (Microbial Anti-inflammatory Molecule) [151, 152].

**Во-вторых**, можно определять концентрацию масляной кислоты в кале [108, 109]. Но, по мнению многих исследователей, фекальный уровень бутирата, как и других КЖК, не может служить индикатором кишечного метаболизма КЖК, поскольку отражает скорее баланс между их продукцией и абсорбцией [115, 153]. Бутират, ацетат и пропионат очень быстро абсорбируются в толстой кишке, причем только 5–10% от общего количества КЖК выделяется с фекалиями (от 5 до 30 ммоль в день в зависимости от содержания пищевых волокон в диете) [154]. Нарушение транспорта КЖК (как это имеет место в случае с бутиратом при ВЗК) может привести к еще большему искажению результатов фекальных тестов [146]. Корреляция между КЖК в кале и микробиотой толстой кишки также отсутствует [52]. Кроме того, на фекальный уровень КЖК сильно влияет скорость транзита по кишечнику [155]. Определение концентрации бутирата в крови или моче для оценки уровня его кишечной продукции также лишено особого смысла, поскольку подавляющее количество масляной кислоты метаболизируется эпителием толстой кишки (более 90–95%), а более половины оставшегося бутирата утилизируется клетками печени. В результате системная биодоступность масляной кислоты составляет (по самым завышенным оценкам) не более 5% [156, 157].

**В-третьих**, и на наш взгляд, это наиболее перспективный путь, можно определять фекальный уровень **гена бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы** (ген *but*, или **ВсоАТ**) – основного фермента, отвечающего за производство масляной кислоты микробиотой толстой кишки [158]. Данный функциональный подход, предложенный Р. Louis и соавт., позволяет объективно определить общее количество (пул) основных производителей масляной кислоты в толстой кишке, относящихся к кластридиальным кластерам IV (*Faecalibacterium prausnitzii*) и XIVa (*Eubacterium rectale*, *Roseburia*



*intestinalis*, *Roseburia faecis*, *Roseburia hominis*, *Roseburia inulinivorans*, *Butyrivibrio fibrisolvens*, *Eubacterium hallii*, *Anaerostipes caccae* и др.), то есть, по сути, оценить **генетическую способность микробиома толстой кишки к синтезу бутирата** [142, 143, 159].

На момент написания данной статьи только две исследовательские группы в мире использовали метод количественного определения микробного гена VCoAT у пациентов с ВЗК [49, 137]. E.J. Laserna-Mendieta и соавт. (2018) выявили пониженную способность микробиоты кишечника к синтезу бутирата у пациентов как с болезнью Крона (активной и неактивной), так и с активным язвенным колитом. При болезни Крона низкий уровень гена VCoAT ассоциировался с локализацией воспаления в подвздошной кишке, стриктурирующим (стенозирующим) фенотипом заболевания, более выраженным воспалением, сниженным микробным разнообразием, более выраженными изменениями состава микробиоты и уменьшением численности нескольких бутират-продуцирующих таксонов. При этом снижение способности микробиоты кишечника продуцировать масляную кислоту было более выражено при болезни Крона, чем при язвенном колите, и могло быть связано, по мнению авторов, с пониженным потреблением пищевых волокон [49].

У пациентов с болезнью Крона с низким уровнем гена VCoAT была снижена численность 6 таксонов БПБ (кластер IV *Clostridium*, *Roseburia* spp., *Anaerostipes* spp., *Butyricoccus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium hallii*) по сравнению со здоровыми добровольцами, тогда как у больных язвенным колитом с низким уровнем VCoAT был снижен уровень лишь одного таксона (*Roseburia* spp.). Вместе с тем у пациентов с болезнью Крона, имеющих высокий уровень VCoAT, уровень кластера IV *Clostridium*, включающего важнейшие БПБ, также был понижен по сравнению со здоровыми добровольцами. Эти данные подтверждают наши предположения об относительно невысокой информативности определения отдельных таксонов (одного или даже нескольких) для оценки бутират-ассоциированного дисбиоза.

Ранее другая исследовательская группа провела сравнительное исследование фекальной микробиоты у пациентов с язвенным колитом в фазе обострения (левостороннее поражение, легкая и среднетяжелая атаки) и здоровых добровольцев с акцентом на оценку генетической способности микробиома к синтезу бутирата путем

количественного определения гена VCoAT с использованием аналогичных праймеров и техник [8, 17, 127, 137]. Фекальный уровень гена VCoAT у пациентов с язвенным колитом был значительно ниже, чем у здоровых людей. При язвенном колите был также снижен уровень *Faecalibacterium prausnitzii*, повышено отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, а *Bacteroides thetaiotaomicron* встречался существенно реже, чем у здоровых добровольцев. Значимых изменений численности других таксонов у больных язвенным колитом выявлено не было.

Таким образом, оба исследования подтвердили, что снижение генетической бутират-продуцирующей способности микробиома (наряду с увеличением численности патобионтов и снижением микробного разнообразия) является важной и неотъемлемой характеристикой дисбиоза у пациентов с ВЗК, а уровень гена VCoAT может рассматриваться как потенциальный биомаркер для оценки функциональных возможностей микробиоты кишечника в клинической практике.

Поскольку бутират-ассоциированный дисбиоз, характеризующийся снижением бактериальной продукции масляной кислоты в кишечнике, связан со значимым увеличением числа провоспалительных иммунных клеток в слизистой оболочке кишечника, он может быть важным фактором риска развития ВЗК, тяжести течения и прогноза. Понимание взаимосвязи между дисбиотическим снижением уровня бутирата и воспалением при ВЗК может привести к разработке новых терапевтических стратегий [39].

### **Возможности коррекции дисбиоза кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника: пробиотики, пребиотики, метабиотики и трансплантация фекальной микробиоты**

Необходимость коррекции дисбиотических нарушений, значимо влияющих на клинические проявления заболевания, активность воспалительного процесса и прогноз, требует принципиально иных подходов к лечению ВЗК [39]. Эти подходы могут включать применение пробиотиков, пребиотиков/пищевых волокон, метабиотиков (диета, биологически активные добавки к пище, лекарственные препараты), а также ТФМ в дополнение к основной терапии этих заболеваний [15, 93, 160–162]. Несмотря на определенные достижения в этой области, эффективные схемы коррекции дисбиоза кишечника у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона до настоящего времени не разработаны.



### Пробиотики

По состоянию на 2018 год всего лишь три пробиотика доказали клиническую эффективность при язвенном колите: 1) мультиштаммовый препарат, содержащий, помимо 4 штаммов лактобацилл, 3 штамма бифидобактерий и 1 штамм *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* (*Streptococcus thermophilus*) (VSL#3) [162], 2) препарат Mutaflor на основе пробиотического штамма кишечной палочки *Escherichia coli* Nissle 1917 [163] и 3) одноштаммовый пробиотик на основе *Lactobacillus rhamnosus* GG [164]. Только первые два из них рекомендованы к применению Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO), но оба при этом пока недоступны в Российской Федерации [165]. Эффективность пробиотиков при болезни Крона не доказана [162], тем не менее предпринимаются попытки разработки пробиотиков для лечения болезни Крона на основе нетрадиционных штаммов, например, *Bacteroides thetaiotaomicron*, подтверждением чему служит инициация в начале 2016 года рандомизированного клинического исследования по оценке безопасности и переносимости *Bacteroides thetaiotaomicron* у подростков (в возрасте 16–18 лет) с болезнью Крона, находящихся в клинической ремиссии (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704728>).

С учетом значимости снижения бутират-продуцирующей способности микробиома при ВЗК наиболее перспективным путем, на наш взгляд, представляется разработка инновационных пробиотиков на основе БПБ (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Butyrivibrio pullicaecorum* и др.). Важный вопрос, на который предстоит ответить, учитывая мутуалистический кросс-финдинг между БПБ и бифидобактериями, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и другими видами, – будет ли использование мультиштаммовых пробиотиков при этом более эффективным [95].

### Пребиотики и пищевые волокна

Что касается пребиотиков и пищевых волокон, то их применение у пациентов с ВЗК не всегда эффективно и зачастую может привести к усугублению клинической симптоматики (прежде всего из-за усиления бактериальной ферментации и развития СРК-подобных симптомов) [166]. Практически единственное пищевое волокно с пребиотическим эффектом – псиллиум (оболочка/шелуха семян подорожника овально-го, *Plantago ovata* Forssk., *seminis tegumentum*) – продемонстрировало клиническую эффективность при язвенном колите [167]. Исследование

Е. J. Laserna-Mendieta и соавт. (2018), выявившее потенциальную связь между низким потреблением пищевых волокон, способностью микробиоты продуцировать бутират и ВЗК, также дает основания надеяться на внедрение в клиническую практику эффективных способов диетической профилактики и коррекции бутират-ассоциированного дисбиоза [49]. С учетом развития возможных побочных эффектов применение бутирогенных пребиотиков и пищевых волокон показано в первую очередь пациентам с ВЗК, находящимся в ремиссии [95].

### Метабиотики

Поскольку инициация патологических процессов, контролируемых микробиомом, происходит, как правило, на уровне метаболома (то есть низкомолекулярных соединений), перспективным направлением видится использование для коррекции дисбиоза кишечника инновационных препаратов на основе метаболитов бактериального происхождения или их синтетических аналогов – **метабиотиков** [93, 122, 168, 169]. Метабиотики на основе масляной кислоты и других КЖК, индолпропионовой и молочной кислот, аминокислот и других метаболитов, играющих важную роль в поддержании кишечного барьера и ингибировании ключевых механизмов воспаления, могут обладать существенными преимуществами перед другими группами препаратов, обусловленными как прямым действием метаболитов (сигнальных молекул, лигандов рецепторов) на терапевтические мишени, так и высоким профилем безопасности [15, 17, 39, 160, 170–172].

Так, например, для коррекции бутират-ассоциированного дисбиоза при ВЗК можно использовать не только пробиотики на основе БПБ и пищевые волокна/пребиотики с бутирогенным эффектом, но и прямую заместительную терапию различными бутират-содержащими метабиотиками (NMX-таблетки с бутиратом кальция и инулином, микроинкапсулированный бутират натрия, трибутирин). При этом преимущество препаратов, содержащих масляную кислоту, заключается не только в их эффективности и безопасности, но и в дополнительной **способности бутирата стимулировать рост БПБ** (помимо собственно восполнения дефицита масляной кислоты), то есть выступать в роли бутирогенного пребиотика [17, 95].

Терапевтическая эффективность масляной кислоты при ВЗК подтверждена несколькими клиническими исследованиями. Р. Vernia и соавт. впервые показали, что пероральный бутират



в комбинации с месалазином безопасен, хорошо переносится и может повысить эффективность месалазина при активном язвенном колите [170]. Позже многоцентровое клиническое исследование также продемонстрировало эффективность комбинированной терапии месалазином и пероральным бутиратом (NMX-таблетки с бутиратом кальция и инулином) у 196 пациентов с легкими/среднетяжелыми формами язвенного колита [171].

В открытом рандомизированном клиническом исследовании у значимо большего числа пациентов (85%), получавших бутират кальция и инулин (NMX-таблетки) в комбинации с месалазином, по сравнению с 55% пациентов, получавших монотерапию месалазином, через 14 дней наблюдалось клиническое улучшение, определяемое как одновременное снижение двух первых показателей индекса Мейо/UC-DAI (частоты стула и ректального кровотечения) как минимум на один пункт от исходных значений [17]. При этом на фоне дополнительного применения масляной кислоты в течение 28 дней было выявлено значимое повышение уровня гена VCoAT (*but*), свидетельствующее об увеличении численности всего пула БПБ, имеющих ген бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы (рис. 3). Бутират также значимо снижал исходно повышенное отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* (до значений, характерных для здоровых людей) и уровень провоспалительных метаболитов микробного происхождения в сыворотке крови. Статистически значимых изменений показателей микробиоты на фоне монотерапии месалазином выявлено не было.

Механизм, по которому масляная кислота стимулирует рост БПБ, пока не вполне ясен. Одна из возможных гипотез, предлагаемых нами для объяснения данного эффекта, связана с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием бутирата как ингибитора гистондеацетилаз. Результатом иммуномодуляции является уменьшение липополисахарид-индуцированной продукции макрофагами кишечника провоспалительных интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-12, а также оксида азота, обеспечивающее пониженную чувствительность макрофагов к симбиотическим бактериям кишечника, лежащую в основе иммунологической толерантности к нормальной микробиоте. Макрофаги при этом сохраняют способность к полноценному иммунному ответу на патогенные микроорганизмы и патобионты, включая фагоцитоз и бактерицидное действие [173]. Бутират повышает эпителиальную

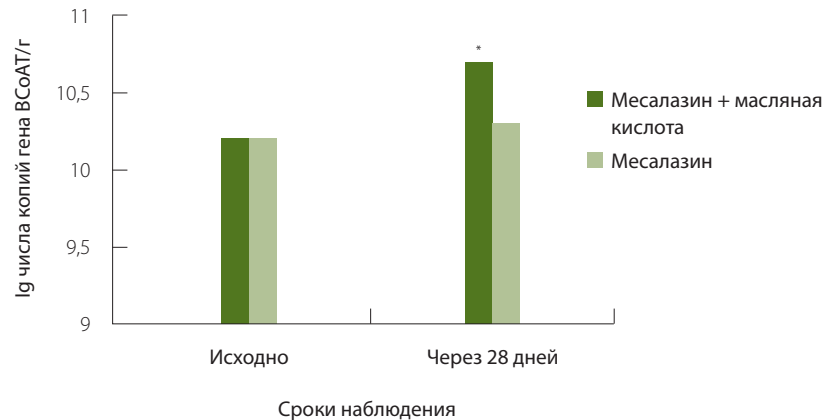


Рис. 3. Динамика уровня гена бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы (VCoAT) у пациентов с язвенным колитом на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином; \* различия значимы ( $p = 0,023$ ) [17] (в модификации)

PPAR- $\gamma$ -сигнализацию и нормализует баланс Th17/Treg, уменьшая активность воспаления, восстанавливая нарушенный процесс  $\beta$ -окисления масляной кислоты и снижая тем самым оксигенацию эпителия толстой кишки [47, 144]. Результатом такого комплексного механизма действия становится восстановление численности облигатных анаэробов (в том числе БПБ) и подавление роста факультативных анаэробов (энтеробактерий), обеспечивающие ребиоз.

Трансплантация фекальной микробиоты  
Фекальная бактериотерапия (ТФМ) – относительно новый метод лечения пациентов с ВЗК, использовавшийся ранее преимущественно в терапии тяжелых случаев инфекции *Clostridium difficile* [94]. Несмотря на то что механизмы действия ТФМ до конца не изучены, одним из возможных факторов эффективности при ВЗК может быть высокая численность БПБ в донорской микробиоте, например, Lachnospiraceae (*Roseburia* spp.), *Faecalibacterium prausnitzii* и др. [174].

Систематический обзор и метаанализ 14 когортных исследований и 4 рандомизированных клинических исследований, использовавших различные протоколы ТФМ у пациентов с активным язвенным колитом, показали, что клиническая ремиссия может быть достигнута у 24–28% пациентов, леченных ТФМ, по сравнению с 9% пациентов, получавших плацебо [161]. Клинический ответ был достигнут у 49% пациентов с ТФМ и у 28% пациентов из группы плацебо. По данным метаанализа, ТФМ продемонстрировала приемлемый уровень безопасности.

Данные об эффективности ТФМ при болезни Крона ограничены единичными



неконтролируемыми исследованиями. В одном из таких открытых проспективных исследований, включавшем 19 пациентов с болезнью Крона, клинический ответ наблюдался у 11 (58%). Кроме того, ТФМ значимо увеличивала микробное разнообразие и повышала уровень Трег в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника. Серьезных побочных эффектов на фоне ТФМ в течение 26-недельного периода исследования не наблюдалось [175].

К основным препятствиям на пути к более широкому клиническому применению ТФМ следует отнести относительно невысокую эффективность у пациентов с ВЗК (по сравнению, например, с результатами лечения инфекции *Clostridium difficile*), отсутствие стандартизованных процедур ТФМ, включая выбор донора, подготовку проб, выбор пути введения, а также проблемы, связанные с безопасностью, стоимостью, этическими вопросами и возможными рисками, включая передачу инфекций [94].

Предположительно, ТФМ сможет рассматриваться как один из эффективных способов коррекции устойчивых дисбиотических состояний, когда для инициации процесса ребиоза требуется значительно большее воздействие, чем добавление к микробиоте пациента одной или нескольких «хороших» пробиотических бактерий [176]. Наряду с этим применение ТФМ может быть эффективным у пациентов с рефрактерным течением ВЗК и неэффективностью и/или непереносимостью конвенциональной терапии [177].

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

## Заключение

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что при наличии хронического воспалительного процесса в толстой кишке как в микробиоме, так и в организме человека могут развиваться существенные нарушения метаболизма (метаболический дисбиоз), затрагивающие важнейшие метаболические пути, усугубляющие воспаление и требующие терапевтической коррекции [29, 104, 178].

Иммунные и эпителиальные клетки кишечника, а также бактериальные клетки в условиях воспаления, ассоциированного с дисбиозом, подвергаются метаболическому перепрограммированию, которое впоследствии (через HIF-1 $\alpha$ - и ИЛ-6-зависимые пути) может способствовать не только прогрессированию ВЗК, но и развитию КРР [179]. Измененные метаболические пути, микробные гены и метаболиты, задействованные в этих процессах, могут служить потенциальными диагностическими инструментами (биомаркерами), а также терапевтическими мишенями.

Для эффективного восстановления нарушенного микробного и эндогенного метаболизма могут быть использованы самые различные средства – от пробиотиков и метабиотиков, содержащих бактериальные метаболиты, до ТФМ и противовоспалительных цитокинов [93, 180]. Исследования в этом направлении должны стать основой для разработки и внедрения в клиническую практику инновационных подходов к ведению пациентов с ВЗК [15, 181]. ©

## Литература

- Putignani L, Del Chierico F, Vernocchi P, Cicala M, Cucchiara S, Dallapiccola B; Dysbiotrack Study Group. Gut microbiota dysbiosis as risk and premorbid factors of IBD and IBS along the childhood-adulthood transition. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):487–504. doi: 10.1097/MIB.0000000000000602.
- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24(4):392–400. doi: 10.1038/nm.4517.
- Вахитов ТЯ, Ситкин СИ. Концепция суперорганизма в биологии и медицине. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;(7):72–85.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915–20. doi: 10.1126/science.1104816.
- Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):666–73. doi: 10.1038/mp.2012.77.
- Carbonero F. Human epigenetics and microbiome: the potential for a revolution in both research areas by integrative studies. *Future Sci OA*. 2017;3(3):FSO207. doi: 10.4155/fsoa-2017-0046.
- Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest Res*. 2016;14(2):127–38. doi: 10.5217/ir.2016.14.2.127.
- Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Орешко ЛС, Жигалова ТН, Радченко ВГ, Селиверстов ПВ, Авалуева ЕБ, Суворова МА, Комличенко ЭВ. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(1):8–30.
- Lopetuso LR, Petito V, Graziani C, Schiavoni E, Paroni Sterbini F, Poscia A, Gaetani E, Franceschi F, Cammarota G, Sanguinetti M, Masucci L, Scalfaferrri F, Gasbarrini A. Gut microbiota in health, diverticular disease, irritable bowel syndrome, and inflammatory bowel diseases: time for microbial marker of gastrointestinal disorders. *Dig Dis*. 2018;36(1):56–65. doi: 10.1159/000477205.
- Селиверстов ПВ, Ситкин СИ, Радченко ВГ, Лазебник ЛБ, Авалуева ЕБ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ, Скворцова ТЭ, Приходько ЕМ, Суворова МА. *Saccharomyces boulardii* модулируют состав микробиоты кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, препятствуя прогрессированию заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(2):4–18.
- Orpazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arízola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, Bueno SM, Kalergis AM, Riedel CA. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Front Microbiol*. 2018;9:432. doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.



12. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329–42. doi: 10.1038/nri3661.
13. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev.* 2016;29(1):40–59. doi: 10.1017/S0954422416000019.
14. Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9468–75. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9468.
15. Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology.* 2017;152(2):327–39.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.
16. Waldschmitt N, Metwaly A, Fischer S, Haller D. Microbial Signatures as a Predictive Tool in IBD-Pearls and Pitfalls. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(6):1123–32. doi: 10.1093/ibd/izy059.
17. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Орешко ЛС, Жигалова ТН, Радченко ВГ, Селиверстов ПВ, Авалуева ЕБ, Суворова МА, Утсаль ВА. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(6):77–98.
18. Meisel M, Mayassi T, Fehner-Peach H, Koval JC, O'Brien SL, Hinterleitner R, Lesko K, Kim S, Bouziat R, Chen L, Weber CR, Mazmanian SK, Jabri B, Antonopoulos DA. Interleukin-15 promotes intestinal dysbiosis with butyrate deficiency associated with increased susceptibility to colitis. *ISME J.* 2017;11(1):15–30. doi: 10.1038/ismej.2016.114.
19. Hodzic Z, Schill EM, Bolock AM, Good M. IL-33 and the intestine: the good, the bad, and the inflammatory. *Cytokine.* 2017;100:1–10. doi: 10.1016/j.cyto.2017.06.017.
20. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2017;8:475. doi: 10.3389/fimmu.2017.00475.
21. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):573–84. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.
22. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science.* 2010;330(6012):1768–73. doi: 10.1126/science.1195568.
23. de Zoete MR, Flavell RA. Interactions between nod-like receptors and intestinal bacteria. *Front Immunol.* 2013;4:462. doi: 10.3389/fimmu.2013.00462.
24. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmerier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugerie L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med.* 2016;22(6):598–605. doi: 10.1038/nm.4102.
25. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol.* 1998;41(2):85–101. doi: 10.1016/S0168-1605(98)00044-0.
26. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219–32. doi: 10.1038/nri.2017.7.
27. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16(7):1024–33. doi: 10.1111/cmi.12308.
28. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):553–64. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
29. Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Вахитов ТЯ. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;(12):6–29.
30. 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 U S A.* 2007;104(34):13780–5. doi: 10.1073/pnas.0706625104.
31. Sartor RB. Gut microbiota: Diet promotes dysbiosis and colitis in susceptible hosts. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(10):561–2. doi: 10.1038/nrgastro.2012.157.
32. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, Ackermann G, Wendel D, Vázquez-Baeza Y, Jansson JK, Gordon JI, Knight R. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res.* 2013;23(10):1704–14. doi: 10.1101/gr.151803.112.
33. Kriss M, Hazleton KZ, Nusbacher NM, Martin CG, Lozupone CA. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol.* 2018;44:34–40. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.003.
34. Walujkar SA, Dhotre DP, Marathe NP, Latawate PS, Bharadwaj RS, Shouche YS. Characterization of bacterial community shift in human Ulcerative Colitis patients revealed by Illumina based 16S rRNA gene amplicon sequencing. *Gut Pathog.* 2014;6:22. doi: 10.1186/1757-4749-6-22.
35. Fite A, Macfarlane S, Furrrie E, Bahrami B, Cummings JH, Steinke DT, Macfarlane GT. Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol.* 2013;51(3):849–56. doi: 10.1128/JCM.02574-12.
36. Li KY, Wang JL, 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.
37. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, D'Amato M, Bonfiglio F, McDonald D, Gonzalez A, McClure EE, Dunkleberger MF, Knight R, Jansson JK. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol.* 2017;2:17004. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.4.
38. Yang Y, Jobin C. Novel insights into microbiome in colitis and colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(6):422–7. doi: 10.1097/MOG.0000000000000399.
39. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(3):558–72. doi: 10.1093/ibd/izx029.
40. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 2012;13(9):R79. doi: 10.1186/gb-2012-13-9-r79.
41. Chen B, Chen H, Shu X, Yin Y, Li J, Qin J, Chen L, Peng K, Xu F, Gu W, Zhao H, Jiang L, Li L, Song J, Elitsur Y, Yu HD, Jiang M, Wang X, Xiang C. Presence of segmented filamentous bacteria in human children and its potential role in the modulation of human gut immunity. *Front Microbiol.* 2018;9:1403. doi: 10.3389/fmicb.2018.01403.
42. Hansen R, Thomson JM, El-Omar EM, Hold GL. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2010;45(3):266–76. doi: 10.1007/s00535-009-0191-y.
43. Timms VJ, Daskalopoulos G, Mitchell HM, Neilan BA. The association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148731. doi: 10.1371/journal.pone.0148731.
44. Peng JC, Shen J, Zhu Q, Ran ZH. The impact of *Clostridium difficile* on surgical rate among ulcerative colitis patients: A systemic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2015;21(4):208–12. doi: 10.4103/1319-3767.161644.
45. Волчкова ЕВ, Белоусова ЕА, Макачук ПА, Русанова ЕВ, Великанов ЕВ. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях. *Альманах клинической*



- медицины. 2014;33:71–6. doi: 10.18786/2072-0505-2014-33-71-76.
46. Bien J, Palagani V, Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):53–68. doi: 10.1177/1756283X12454590.
  47. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giuliivi C, Tsohis RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäumlér AJ. Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*. 2017;357(6351):570–5. doi: 10.1126/science.aam9949.
  48. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):18–26. doi: 10.1038/mi.2016.75.
  49. Laserna-Mendieta EJ, Clooney AG, Carretero-Gomez JF, Moran C, Sheehan D, Nolan JA, Hill C, Gahan CGM, Joyce SA, Shanahan F, Claessens MJ. Determinants of Reduced Genetic Capacity for Butyrate Synthesis by the Gut Microbiome in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(2):204–16. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx137.
  50. Litvak Y, Byndloss MX, Tsohis RM, Bäumlér AJ. Dysbiotic Proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:1–6. doi: 10.1016/j.mib.2017.07.003.
  51. 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(8):1183–9. doi: 10.1002/ibd.20903.
  52. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel F, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275–83. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304833.
  53. 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.
  54. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, Thomas G, Barbu V, Humbert L, Despras G, Bridonneau C, Dumetz F, Grill JP, Masliah J, Beaugerie L, Cosnes J, Chazouillères O, Poupon R, Wolf C, Mallet JM, Langella P, Trugnan G, Sokol H, Seksik P. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013;62(4):531–9. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
  55. Rehman A, Rausch P, Wang J, Skieceviciene J, Kiudelis G, Bhagalia K, Amarapurkar D, Kupcinskas L, Schreiber S, Rosenstiel P, Baines JF, Ott S. Geographical patterns of the standing and active human gut microbiome in health and IBD. *Gut*. 2016;65(2):238–48. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308341.
  56. Kang S, Denman SE, Morrison M, Yu Z, Dore J, Leclerc M, McSweeney CS. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(12):2034–42. doi: 10.1002/ibd.21319.
  57. 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.
  58. Vignæs LK, Brynskov J, Steenholdt C, Wilcks A, Licht TR. Gram-negative bacteria account for main differences between faecal microbiota from patients with ulcerative colitis and healthy controls. *Benef Microbes*. 2012;3(4):287–97. doi: 10.3920/BM2012.0018.
  59. Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe-Masselot C, Langella P, Thomas M. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol*. 2013;11:61. doi: 10.1186/1741-7007-11-61.
  60. Vignæs LK, van den Abbeele P, Sulek K, Frandsen HL, Steenholdt C, Brynskov J, Vermeiren J, van de Wiele T, Licht TR. Microbiotas from UC patients display altered metabolism and reduced ability of LAB to colonize mucus. *Sci Rep*. 2013;3:1110. doi: 10.1038/srep01110.
  61. Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, Gosiowski T, Wedrychowicz A, Jedynek-Wasowicz U, Śladek M, Pieczarkowski S, Adamski P, Kochan P, Heczko PB. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(42):5287–94. doi: 10.3748/wjg.15.5287.
  62. Kabeerdoss J, Jayakanthan P, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. Alterations of mucosal microbiota in the colon of patients with inflammatory bowel disease revealed by real time polymerase chain reaction amplification of 16S ribosomal ribonucleic acid. *Indian J Med Res*. 2015;142(1):23–32. doi: 10.4103/0971-5916.162091.
  63. Thorkildsen LT, Nwosu FC, Avershina E, Ricanek P, Perminow G, Brackmann S, Vatn MH, Rudi K. Dominant fecal microbiota in newly diagnosed untreated inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:636785. doi: 10.1155/2013/636785.
  64. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–30. doi: 10.1038/nature11550.
  65. Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Вахитов ТЯ. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. Альманах клинической медицины. 2015;40:12–34. doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-12-34.
  66. Salonen A, Salojärvi J, Lahti L, de Vos WM. The adult intestinal core microbiota is determined by analysis depth and health status. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:16–20. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03855.x.
  67. Prosborg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(12):1407–15. doi: 10.1080/00365521.2016.1216587.
  68. Magnusson MK, Strid H, Isaksson S, Simrén M, Öhman L. The mucosal antibacterial response profile and fecal microbiota composition are linked to the disease course in patients with newly diagnosed ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):956–66. doi: 10.1097/MIB.0000000000001130.
  69. Sokol H, Jegou S, McQuitty C, Straub M, Leducq V, Landman C, Kirchgessner J, Le Gall G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Richard ML, Beaugerie L. Specificities of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes*. 2018;9(1):55–60. doi: 10.1080/19490976.2017.1361092.
  70. Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Paintaud G, Piver E, Allez M, Mary JY, Sokol H, Colombel JF, Seksik P. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):978–86. doi: 10.1097/MIB.0000000000000036.
  71. Magnusson MK, Strid H, Sapnara M, Lasso A, Bajor A, Ung KA, Öhman L. Anti-TNF therapy response in patients with ulcerative colitis is associated with colonic antimicrobial peptide expression and microbiota composition. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):943–52. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw051.
  72. Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber JJ, Stevens BW, Cleland T, Xavier RJ. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory





- bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2017;21(5): 603–10.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.010.
73. Doherty MK, Ding T, Koumpouras C, Telesco SE, Monast C, Das A, Brodmerkel C, Schloss PD. Fecal Microbiota Signatures Are Associated with Response to Ustekinumab Therapy among Crohn's Disease Patients. *MBio*. 2018;9(2). pii: e02120–17. doi: 10.1128/mBio.02120-17.
74. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Cierniejewska E, Dzankovic S, Frøyland C, Nestetog R, Engstrand L, Munkholm P, Nielsen OH, Rogler G, Simrén M, Öhman L, Vatn MH, Rudi K. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):71–83. doi: 10.1111/apt.13236.
75. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martinez X, Varela E, Sarra-bayrouse G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):813–22. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313235.
76. Montassier E, Al-Ghalith GA, Hillmann B, Viskocil K, Kabage AJ, McKinlay CE, Sadowsky MJ, Khoruts A, Knights D. CLOUD: a non-parametric detection test for microbiome outliers. *Microbiome*. 2018;6(1):137. doi: 10.1186/s40168-018-0514-4.
77. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694–7. doi: 10.1126/science.1177486.
78. Lavelle A, Lennon G, O'Sullivan O, Docherty N, Balfe A, Maguire A, Mulcahy HE, Doherty G, O'Donoghue D, Hyland J, Ross RP, Coffey JC, Sheahan K, Cotter PD, Shanahan F, Winter DC, O'Connell PR. Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut*. 2015;64(10): 1553–61. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307873.
79. Kralik P, Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol*. 2017;8:108. doi: 10.3389/fmicb.2017.00108.
80. Gerber GK. The dynamic microbiome. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4131–9. doi: 10.1016/j.febslet.2014.02.037.
81. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014;6(12):5786–805. doi: 10.3390/nu6125786.
82. Flores GE, Caporaso JG, Henley JB, Rideout JR, Domogala D, Chase J, Leff JW, Vázquez-Baeza Y, Gonzalez A, Knight R, Dunn RR, Fierer N. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. *Genome Biol*. 2014;15(12):531. doi: 10.1186/s13059-014-0531-y.
83. Holmes I, Harris K, Quince C. Dirichlet multinomial mixtures: generative models for microbial metagenomics. *PLoS One*. 2012;7(2):e30126. doi: 10.1371/journal.pone.0030126.
84. Zaneveld JR, McMinds R, Vega Thurber R. Stress and stability: applying the Anna Karenina principle to animal microbiomes. *Nat Microbiol*. 2017;2:17121. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.121.
85. Gonze D, Coyte KZ, Lahti L, Faust K. Microbial communities as dynamical systems. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:41–9. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.004.
86. Arnold' d V. *Catastrophe Theory*. 3<sup>rd</sup> edition. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 1992. 150 p. doi: 10.1007/978-3-642-58124-3.
87. Gibbons SM, Kearney SM, Smillie CS, Alm EJ. Two dynamic regimes in the human gut microbiome. *PLoS Comput Biol*. 2017;13(2):e1005364. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005364.
88. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, Erdman SE, Alm EJ. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol*. 2014;15(7):R89. doi: 10.1186/gb-2014-15-7-r89.
89. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(10):630–8. doi: 10.1038/nrmicro.2017.58.
90. Donskey CJ, Hujer AM, Das SM, Pultz NJ, Bonomo RA, Rice LB. Use of denaturing gradient gel electrophoresis for analysis of the stool microbiota of hospitalized patients. *J Microbiol Methods*. 2003;54(2):249–56. doi: 10.1016/S0167-7012(03)00059-9.
91. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. doi: 10.1038/ismej.2007.3.
92. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010;5(3):e9836. doi: 10.1371/journal.pone.0009836.
93. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
94. Reinisch W. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2017;35(1–2):123–6. doi: 10.1159/000449092.
95. Sitkin S, Pokrotnieks J. Clinical Potential of Anti-inflammatory Effects of Faecalibacterium prausnitzii and Butyrate in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018. doi: 10.1093/ibd/izy258. [Epub ahead of print].
96. Lavelle A, Lennon G, Winter DC, O'Connell PR. Colonic biogeography in health and ulcerative colitis. *Gut Microbes*. 2016;7(5):435–42. doi: 10.1080/19490976.2016.1216748.
97. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyay I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease—avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(1):26–42. doi: 10.1111/apt.14384.
98. Walujkar SA, Kumbhare SV, Marathe NP, Pantangia DV, Lawate PS, Bharadwaj RS, Shouche YS. Molecular profiling of mucosal tissue associated microbiota in patients manifesting acute exacerbations and remission stage of ulcerative colitis. *World J Microbiol Biotechnol*. 2018;34(6):76. doi: 10.1007/s11274-018-2449-0.
99. Prideaux L, Kang S, Wagner J, Buckley M, Mahar JE, De Cruz P, Wen Z, Chen L, Xia B, van Langenberg DR, Lockett T, Ng SC, Sung JJ, Desmond P, McSweeney C, Morrison M, Kirkwood CD, Kamm MA. Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2906–18. doi: 10.1097/01.MIB.0000435759.05577.12.
100. Fedorak RN, Ismond KP. Practical considerations and the intestinal microbiome in disease: antibiotics for IBD therapy. *Dig Dis*. 2016;34(1–2):112–21. doi: 10.1159/000443014.
101. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E, Batard E, Knights D, Montassier E. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):332–45. doi: 10.1111/apt.14451.
102. Marchesi JR. Shifting from a gene-centric to metabolite-centric strategy to determine the core gut microbiome. *Bioeng Bugs*. 2011;2(6): 309–14. doi: 10.4161/bbug.2.6.17235.
103. Wang WL, Xu SY, Ren ZG, Tao L, Jiang JW, Zheng SS. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):803–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.803.
104. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Лазебник ЛБ, Орешко ЛС, Жигалова ТН, Радченко ВГ, Авалуева ЕБ, Селиверстов ПВ, Утсаль ВА, Комличенко ЭВ. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(7):4–50.
105. Schirmer M, Franzosa EA, Lloyd-Price J, McIver LJ, Schwager R, Poon TW, Ananthakrishnan AN, Andrews E, Barron G, Lake K, Prasad M, Sauk J, Stevens B, Wilson RG, Braun J, Denson LA, Kugathasan S, McGovern DPB, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nat Microbiol*. 2018;3(3):337–46. doi: 10.1038/s41564-017-0089-z.



106. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota: beyond metagenomics, metatranscriptomics illuminates microbiome functionality in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(4):193–4. doi: 10.1038/nrgastro.2018.15.
107. Larsen PE, Dai Y. Metabolome of human gut microbiome is predictive of host dysbiosis. *Gigascience*. 2015;4:42. doi: 10.1186/s13742-015-0084-3.
108. Marchesi JR, Holmes E, Khan F, Kochhar S, Scanlan P, Shanahan F, Wilson ID, Wang Y. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res*. 2007;6(2):546–51. doi: 10.1021/pr060470d.
109. Huda-Faujan N, Abdulmir AS, Fatimah AB, Anas OM, Shuhaimi M, Yazid AM, Loong YY. The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J*. 2010;4:53–8. doi: 10.2174/1874091X01004010053.
110. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, Li H, Sun K, Benechet AP, Qiu Z, Maher L, Redinbo MR, Phillips RS, Fleet JC, Kortagere S, Mukherjee P, Fasano A, Le Ven J, Nicholson JK, Dumas ME, Khanna KM, Mani S. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014;41(2):296–310. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.
111. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):716–24. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
112. Beloborodova N, Bairamov I, Olenin A, Shubina V, Teplova V, Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J Biomed Sci*. 2012;19:89. doi: 10.1186/1423-0127-19-89.
113. Osipov GA, Verkhovtseva NV. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. *Benef Microbes*. 2011;2(1):63–78. doi: 10.3920/BM2010.0017.
114. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcellin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262–7. doi: 10.1126/science.1223813.
115. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes J, van Tol EA, Tuohy KM. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2015;28(1):42–66. doi: 10.1017/S0954422415000037.
116. Santoru ML, Piras C, Murgia A, Palmas V, Camboni T, Liggi S, Ibba I, Lai MA, Orrù S, Blois S, Loizdedda AL, Griffin JL, Usai P, Caboni P, Atzori L, Manzin A. Cross sectional evaluation of the gut-microbiome metabolome axis in an Italian cohort of IBD patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):9523. doi: 10.1038/s41598-017-10034-5.
117. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837–48. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
118. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449(7164):811–8. doi: 10.1038/nature06245.
119. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480–4. doi: 10.1038/nature07540.
120. Moya A, Ferrer M. Functional Redundancy-Induced Stability of Gut Microbiota Subjected to Disturbance. *Trends Microbiol*. 2016;24(5):402–13. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.002.
121. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–14. doi: 10.1038/nature11234.
122. Ардатская МД, Бельмер СВ, Добрица ВП, Захаренко СМ, Лазебник ЛБ, Минушкин ОН, Орешко ЛС, Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Суворов АН, Хавкин АИ, Шендеров БА. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(5):13–50.
123. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012;3(4):289–306. doi: 10.4161/gmic.19897.
124. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38(5):996–1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
125. Walker AW. Studying the human microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:5–32. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_2.
126. Tarasova E, Abdurasulova I, Matsulevich A, Skulyabin D, Bisaga G, Ermolenko E, Suvorov A, Klimenko V. Intestinal microbiota composition in patients with multiple sclerosis. Abstracts of 26<sup>th</sup> ECCMID Congress, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, Netherlands, 9–12 April, 2016. 2016. ESCMID eLibrary. P1001. Abstract 4608 [Internet]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/303633786\\_Intestinal\\_microbiota\\_composition\\_in\\_patients\\_with\\_multiple\\_sclerosis](https://www.researchgate.net/publication/303633786_Intestinal_microbiota_composition_in_patients_with_multiple_sclerosis).
127. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Zhigalova T, Oreshko L, Suvorova M. P749. Not only butyrate-producing bacteria but possibly also *Bacteroides thetaiotaomicron* protects against ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;10(Suppl 1):S489. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw019.868.
128. Багненко СФ, Захаренко АА, Суворов АН, Шлык ИВ, Тен ОА, Джамилов ШР, Беляев МА, Трушин АА, Натха АС, Зайцев ДА, Вовин КН, Рыбальченко ВА. Периоперационные изменения кишечного микробиоценоза у больных раком толстой кишки. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(6):33–7. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-6-33-37.
129. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Avalueva E, Oreshko L, Zhigalova T, Demyanova E, Shalueva O, Utsal V, Suvorova M, Komlichenko E. P852. A metabolomics approach to discover biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with gut microbiota dysbiosis in ulcerative colitis and Celiac Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(Suppl 1):S547–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.979.
130. Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, Turroni F, Cocconi D, van Sinderen D, Ventura M. Identification of universal gut microbial biomarkers of common human intestinal diseases by meta-analysis. *FEMS Microbiol Ecol*. 2017;93(12). doi: 10.1093/femsec/fix153.
131. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun*. 2017;8(1):1784. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8.
132. Rosen CE, Palm NW. Functional Classification of the Gut Microbiota: The Key to Cracking the Microbiota Composition Code: Functional classifications of the gut microbiota reveal previously hidden contributions of indigenous gut bacteria to human health and disease. *Bioessays*. 2017;39(12). doi: 10.1002/bies.201700032.
133. Walker AW, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human gut microbiota. *Trends Microbiol*. 2014;22(5):267–74. doi: 10.1016/j.tim.2014.03.001.
134. Devlin AS, Fischbach MA. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids. *Nat Chem Biol*. 2015;11(9):685–90. doi: 10.1038/nchembio.1864.
135. Kettle H, Louis P, Holtrop G, Duncan SH, Flint HJ. Modelling the emergent dynamics and major metabolites of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2015;17(5):1615–30. doi: 10.1111/1462-2920.12599.
136. Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, Le A, Cowan TM, Nolan GP, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*. 2017;551(7682):648–52. doi: 10.1038/nature24661.
137. Sitkin S, Vakhitov T, Pokrotnieks J. How to increase the butyrate-producing capacity of the



- gut microbiome: do IBD patients really need butyrate replacement and butyrogenic therapy? *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):881–2. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy033.
138. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunger MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab*. 2011;13(5):517–26. doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
139. Dumas ME. The microbial-mammalian metabolic axis: beyond simple metabolism. *Cell Metab*. 2011;13(5):489–90. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.005.
140. Wang A, Si H, Liu D, Jiang H. Butyrate activates the cAMP-protein kinase A-cAMP response element-binding protein signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2012;142(1):1–6. doi: 10.3945/jn.111.148155.
141. 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.
142. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;294(1):1–8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
143. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio*. 2014;5(2):e00889. doi: 10.1128/mBio.00889-14.
144. Zhou L, Zhang M, Wang Y, Dorfman RG, Liu H, Yu T, Chen X, Tang D, Xu L, Yin Y, Pan Y, Zhou Q, Zhou Y, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1926–40. doi: 10.1093/ibd/izy182.
145. Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, Wang RX, Onyiah JC, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbial-derived butyrate promotes epithelial barrier function through IL-10 receptor-dependent repression of claudin-2. *J Immunol*. 2017;199(8):2976–84. doi: 10.4049/jimmunol.1700105.
146. Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(4):684–95. doi: 10.1002/ibd.21108.
147. Boesmans L, Ramakers M, Arijis I, Windey K, Vanhove W, Schuit F, Rutgeerts P, Verbeke K, De Preter V. Inflammation-induced downregulation of butyrate uptake and oxidation is not caused by a reduced gene expression. *J Cell Physiol*. 2015;230(2):418–26. doi: 10.1002/jcp.24725.
148. Kumar A, Alrefai WA, Borthakur A, Dudeja PK. Lactobacillus acidophilus counteracts enteropathogenic *E. coli*-induced inhibition of butyrate uptake in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(7):G602–7. doi: 10.1152/ajpgi.00186.2015.
149. Hulin SJ, Singh S, Chapman MA, Allan A, Langman MJ, Eggo MC. Sulphide-induced energy deficiency in colonic cells is prevented by glucose but not by butyrate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(2):325–31. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01164.x.
150. Reichardt N, Vollmer M, Holtrop G, Farquharson FM, Wefers D, Bunzel M, Duncan SH, Drew JE, Williams LM, Milligan G, Preston T, Morrison D, Flint HJ, Louis P. Specific substrate-driven changes in human faecal microbiota composition contrast with functional redundancy in short-chain fatty acid production. *ISME J*. 2018;12(2):610–22. doi: 10.1038/ismej.2017.196.
151. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaigne G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langellet P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016;65(3):415–25. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649.
152. Breyner NM, Michon C, de Sousa CS, Vilas Boas PB, Chain F, Azevedo VA, Langellet P, Chatel JM. Microbial Anti-Inflammatory Molecule (MAM) from Faecalibacterium prausnitzii shows a protective effect on DNBS and DSS-induced colitis model in mice through inhibition of NF- $\kappa$ B pathway. *Front Microbiol*. 2017;8:114. doi: 10.3389/fmicb.2017.00114.
153. Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever TM, Comelli EM. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e121. doi: 10.1038/nutd.2014.23.
154. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325–40. doi: 10.1194/jlr.R036012.
155. Lewis SJ, Heaton KW. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. *Gut*. 1997;41(2):245–51. doi: 10.1136/gut.41.2.245.
156. Boets E, Deroover L, Houben E, Vermeulen K, Gomand SV, Delcour JA, Verbeke K. Quantification of in vivo colonic short chain fatty acid production from inulin. *Nutrients*. 2015;7(11):8916–29. doi: 10.3390/nu7115440.
157. van der Beek CM, Bloemen JG, van den Broek MA, Lenaerts K, Venema K, Buurman WA, Dejong CH. Hepatic uptake of rectally administered butyrate prevents an increase in systemic butyrate concentrations in humans. *J Nutr*. 2015;145(9):2019–24. doi: 10.3945/jn.115.211193.
158. Louis P, Duncan SH, McCrae SI, Millar J, Jackson MS, Flint HJ. Restricted distribution of the butyrate kinase pathway among butyrate-producing bacteria from the human colon. *J Bacteriol*. 2004;186(7):2099–106. doi: 10.1128/JB.186.7.2099-2106.2004.
159. Vital M, Karch A, Pieper DH. Colonic butyrate-producing communities in humans: an overview using Omics data. *mSystems*. 2017;2(6). pii: e00130-17. doi: 10.1128/mSystems.00130-17.
160. de Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio Mdo C. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):482–9. doi: 10.1128/CMR.00106-13.
161. Costello SP, Soo W, Bryant RV, Jairath V, Hart AL, Andrews JM. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):213–24. doi: 10.1111/apt.14173.
162. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(4):389–400. doi: 10.1111/apt.14203.
163. Jacobi CA, Malferteiner P. Escherichia coli Nissle 1917 (Mutaflor): new insights into an old probiotic bacterium. *Dig Dis*. 2011;29(6):600–7. doi: 10.1159/000333307.
164. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EA, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1567–74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02927.x.
165. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 05 September 2018].
166. Laurell A, Sjöberg K. Prebiotics and synbiotics in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):477–85. doi: 10.1080/00365521.2016.1263680.
167. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombrana JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, González-Huix F, Riera J, González-Lara V, Domínguez-Abascal F, Giné JJ, Moles J, Gomollón F, Gassull MA. Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative coli-





- tis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol.* 1999;94(2):427–33. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.872\_a.x.
168. Sagar NM, Cree IA, Covington JA, Arasaradnam RP. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:398585. doi: 10.1155/2015/398585.
169. Vakhitov TY, Chalisova NI, Sitkin SI, Sall TS, Shalaeva ON, Demyanova EV, Morugina AS, Vinogradova AF, Petrov AV, Nozdrachev AD. Low-molecular-weight components of the metabolome control the proliferative activity in cellular and bacterial cultures. *Dokl Biol Sci.* 2017;472(1):8–10. doi: 10.1134/S0012496617010069.
170. Vernia P, Monteleone G, Grandinetti G, Villotti G, Di Giulio E, Frieri G, Marcheggiano A, Pallone F, Caprilli R, Torsoli A. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Dig Dis Sci.* 2000;45(5):976–81. doi: 10.1023/A:1005537411244.
171. Assisi RF; GISDI Study Group. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54(3):231–8.
172. Sitkin S, Tkachenko E, Vakhitov T, Oreshko L, Zhigalova T. P399. Oral butyrate plus inulin improve serum metabolomic profile and gut microbiota composition in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(Suppl 1):S232. doi: 10.1016/S1873-9946(14)60519-5.
173. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(6):2247–52. doi: 10.1073/pnas.1322269111.
174. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled Trial. *Gastroenterology.* 2015;149(1):102–9.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
175. Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, Bai A, Xavier RJ, Korzenik J, Gevers D, Ting A, Robson SC, Moss AC. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(9):2182–90. doi: 10.1097/MIB.0000000000000893.
176. Blumstein DT, Levy K, Mayer E, Harte J. Gastrointestinal dysbiosis. *Evol Med Public Health.* 2014;2014(1):163. doi: 10.1093/emph/eou029.
177. Wang HG, Liu SP, Ma TH, Yan W, Zhou JF, Shi YT, Shen P, Yang XZ, Wu SN. Fecal microbiota transplantation treatment for refractory ulcerative colitis with allergy to 5-aminosalicylic acid: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(19):e0675. doi: 10.1097/MD.00000000000010675.
178. Martin FP, Su MM, Xie GX, Guiraud SP, Kussmann M, Godin JP, Jia W, Nydegger A. Urinary metabolic insights into host-gut microbial interactions in healthy and IBD children. *World J Gastroenterol.* 2017;23(20):3643–54. doi: 10.3748/wjg.v23.i20.3643.
179. Qu D, Shen L, Liu S, Li H, Ma Y, Zhang R, Wu K, Yao L, Li J, Zhang J. Chronic inflammation confers to the metabolic reprogramming associated with tumorigenesis of colorectal cancer. *Cancer Biol Ther.* 2017;18(4):237–44. doi: 10.1080/15384047.2017.1294292.
180. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science.* 2017;356(6337):513–9. doi: 10.1126/science.aal3535.
181. Abraham BP, Quigley EMM. A probiotic for ulcerative colitis: the culture wars continue. *Dig Dis Sci.* 2018;63(7):1678–80. doi: 10.1007/s10620-018-5097-1.
1. Putignani L, Del Chierico F, Vernocchi P, Cicala M, Cucchiara S, Dallapiccola B; Dysbiotrack Study Group. Gut microbiota dysbiosis as risk and premorbid factors of IBD and IBS along the childhood-adulthood transition. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(2):487–504. doi: 10.1097/MIB.0000000000000602.
2. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392–400. doi: 10.1038/nm.4517.
3. Vakhitov TYa, Sitkin SI. The superorganism concept in biology and medicine. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2014;7(7):72–85. Russian.
4. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005;307(5717):1915–20. doi: 10.1126/science.1104816.
5. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):666–73. doi: 10.1038/mp.2012.77.
6. Carbonero F. Human epigenetics and microbiome: the potential for a revolution in both research areas by integrative studies. *Future Sci OA.* 2017;3(3):FSO207. doi: 10.4155/fsoa-2017-0046.
7. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *In-test Res.* 2016;14(2):127–38. doi: 10.5217/ir.2016.14.2.127.
8. Sitkin SI, Vakhitov TYa, Tkachenko EI, Oreshko LS, Zhigalova TN, Radchenko VG, Seliverstov PV, Avalueva EB, Suvorova MA, Komlichenko EV. Gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(1):8–30. Russian.
9. Lopetuso LR, Petito V, Graziani C, Schiavoni E, Paroni Sterbini F, Poscia A, Gaetani E, Franceschi F, Cammarota G, Sanguinetti M, Masucci L, Scalfarri F, Gasbarrini A. Gut microbiota in health, diverticular disease, irritable bowel syndrome, and inflammatory bowel diseases: time for microbial marker of gastrointestinal disorders. *Dig Dis.* 2018;36(1):56–65. doi: 10.1159/000477205.
10. Seliverstov PV, Sitkin SI, Radchenko VG, Lazebnik LB, Avalueva EB, Vakhitov TYa, Demyanova EV, Skvortsova TE, Prikhodko EM, Suvorova MA. *Saccharomyces boulardii* modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(2):4–18. Russian.
11. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arízola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, Bueno SM, Kalergis AM, Riedel CA. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Front Microbiol.* 2018;9:432. doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.
12. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329–42. doi: 10.1038/nri3661.
13. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev.* 2016;29(1):40–59. doi: 10.1017/S0954422416000019.
14. Chen SJ, Liu XW, Liu JP, Yang XY, Lu FG. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9468–75. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9468.
15. Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology.* 2017;152(2):327–39.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.
16. Waldschmitt N, Metwaly A, Fischer S, Haller D. Microbial Signatures as a Predictive Tool in IBD-Pearls and Pitfalls. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(6):1123–32. doi: 10.1093/ibd/izy059.





17. Sitkin SI, Vakhitov TYa, Tkachenko EI, Oreshko LS, Zhigalova TN, Radchenko VG, Seliverstov PV, Avalueva EB, Suvorova MA, Utsal VA. Dysbiosis in ulcerative colitis and celiac disease and its therapeutic correction by butyric acid plus inulin. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(6):77–98. Russian.
18. Meisel M, Mayassi T, Fehlner-Peach H, Koval JC, O'Brien SL, Hinterleitner R, Lesko K, Kim S, Bouziat R, Chen L, Weber CR, Mazmanian SK, Jabri B, Antonopoulos DA. Interleukin-15 promotes intestinal dysbiosis with butyrate deficiency associated with increased susceptibility to colitis. *ISME J*. 2017;11(1):15–30. doi: 10.1038/ismej.2016.114.
19. Hodzic Z, Schill EM, Bolock AM, Good M. IL-33 and the intestine: the good, the bad, and the inflammatory. *Cytokine*. 2017;100:1–10. doi: 10.1016/j.cyt.2017.06.017.
20. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2017;8:475. doi: 10.3389/fimmu.2017.00475.
21. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(10):573–84. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.
22. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010;330(6012):1768–73. doi: 10.1126/science.1195568.
23. de Zoete MR, Flavell RA. Interactions between nod-like receptors and intestinal bacteria. *Front Immunol*. 2013;4:462. doi: 10.3389/fimmu.2013.00462.
24. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, Bridonneau C, Jegou S, Hoffmann TW, Natividad JM, Brot L, Taleb S, Couturier-Maillard A, Nion-Larmurier I, Merabtene F, Seksik P, Bourrier A, Cosnes J, Ryffel B, Beaugier L, Launay JM, Langella P, Xavier RJ, Sokol H. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med*. 2016;22(6):598–605. doi: 10.1038/nm.4102.
25. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol*. 1998;41(2):85–101. doi: 10.1016/S0168-1605(98)00044-0.
26. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):219–32. doi: 10.1038/nri.2017.7.
27. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16(7):1024–33. doi: 10.1111/cmi.12308.
28. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):553–64. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.006.
29. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TY. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(12):6–29. Russian.
30. 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 U S A*. 2007;104(34):13780–5. doi: 10.1073/pnas.0706625104.
31. Sartor RB. Gut microbiota: Diet promotes dysbiosis and colitis in susceptible hosts. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):561–2. doi: 10.1038/nrgastro.2012.157.
32. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, Ackermann G, Wendel D, Vázquez-Baeza Y, Jansson JK, Gordon JI, Knight R. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res*. 2013;23(10):1704–14. doi: 10.1101/gr.151803.112.
33. Kriss M, Hazleton KZ, Nusbacher NM, Martin CG, Lozupone CA. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:34–40. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.003.
34. Walujkar SA, Dhotre DP, Marathe NP, Lawate PS, Bharadwaj RS, Shouche YS. Characterization of bacterial community shift in human Ulcerative Colitis patients revealed by Illumina based 16S rRNA gene amplicon sequencing. *Gut Pathog*. 2014;6:22. doi: 10.1186/1757-4749-6-22.
35. Fite A, Macfarlane S, Furrie E, Bahrami B, Cummings JH, Steinke DT, Macfarlane GT. Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol*. 2013;51(3):849–56. doi: 10.1128/JCM.02574-12.
36. Li KY, Wang JL, 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.
37. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, D'Amato M, Bonfiglio F, McDonald D, Gonzalez A, McClure EE, Dunkleberger MF, Knight R, Jansson JK. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2017;2:17004. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.4.
38. Yang Y, Jobin C. Novel insights into microbiome in colitis and colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):422–7. doi: 10.1097/MOG.0000000000000399.
39. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(3):558–72. doi: 10.1093/ibd/izx029.
40. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, Le-Leiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13(9):R79. doi: 10.1186/gb-2012-13-9-r79.
41. Chen B, Chen H, Shu X, Yin Y, Li J, Qin J, Chen L, Peng K, Xu F, Gu W, Zhao H, Jiang L, Li L, Song J, Elitsur Y, Yu HD, Jiang M, Wang X, Xiang C. Presence of segmented filamentous bacteria in human children and its potential role in the modulation of human gut immunity. *Front Microbiol*. 2018;9:1403. doi: 10.3389/fmicb.2018.01403.
42. Hansen R, Thomson JM, El-Omar EM, Hold GL. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2010;45(3):266–76. doi: 10.1007/s00535-009-0191-y.
43. Timms VJ, Daskalopoulos G, Mitchell HM, Neilan BA. The association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148731. doi: 10.1371/journal.pone.0148731.
44. Peng JC, Shen J, Zhu Q, Ran ZH. The impact of *Clostridium difficile* on surgical rate among ulcerative colitis patients: A systemic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2015;21(4):208–12. doi: 10.4103/1319-3767.161644.
45. Volchkova EV, Belousova EA, Makarchuk PA, Rusanova EV, Velikanov EV. Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;33:71–6. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2014-33-71-76.
46. Bien J, Palagani V, Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):53–68. doi: 10.1177/1756283X12454590.
47. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giulivi C, Tsoolis RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäuml AJ. Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic *Enterobacteriaceae* expansion. *Science*. 2017;357(6351):570–5. doi: 10.1126/science.aam9949.
48. Zeng MY, Inohara N, Núñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):18–26. doi: 10.1038/mi.2016.75.
49. Laserna-Mendieta EJ, Clooney AG, Carretero-Gomez JF, Moran C, Sheehan D, Nolan JA, Hill C, Gahan CGM, Joyce SA, Shanahan F, Claesson MJ. Determinants of Reduced Genetic Capacity for Butyrate Synthesis by the Gut Microbiome in Crohn's Disease and Ulcerative



- Colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(2):204–16. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx137.
50. Litvak Y, Byndloss MX, Tsois RM, Bäuml A. Dysbiotic Proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:1–6. doi: 10.1016/j.mib.2017.07.003.
51. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Cortier G, Marteau P, Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183–9. doi: 10.1002/ibd.20903.
52. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Van Immerseel J, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275–83. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304833.
53. 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.
54. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, Thomas G, Barbu V, Humbert L, Despras G, Bridonneau C, Dumetz F, Grill JP, Masliah J, Beaugerie L, Cosnes J, Chazouillères O, Poupon R, Wolf C, Mallet JM, Langella P, Trugnan G, Sokol H, Seksik P. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013;62(4):531–9. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
55. Rehman A, Rausch P, Wang J, Skieceviciene J, Kiudelis G, Bhagalia K, Amarapurkar D, Kupcinskas L, Schreiber S, Rosenstiel P, Baines JF, Ott S. Geographical patterns of the standing and active human gut microbiome in health and IBD. *Gut*. 2016;65(2):238–48. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308341.
56. Kang S, Denman SE, Morrison M, Yu Z, Dore J, Leclerc M, McSweeney CS. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(12):2034–42. doi: 10.1002/ibd.21319.
57. 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.
58. Vigsnaes LK, Brynkskov J, Steenholdt C, Wilcks A, Licht TR. Gram-negative bacteria account for main differences between faecal microbiota from patients with ulcerative colitis and healthy controls. *Benef Microbes*. 2012;3(4):287–97. doi: 10.3920/BM2012.0018.
59. Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe-Masselot C, Langella P, Thomas M. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol*. 2013;11:61. doi: 10.1186/1741-7007-11-61.
60. Vigsnaes LK, van den Abbeele P, Sulek K, Frandsen HL, Steenholdt C, Brynkskov J, Vermeiren J, van de Wiele T, Licht TR. Microbiotas from UC patients display altered metabolism and reduced ability of LAB to colonize mucus. *Sci Rep*. 2013;3:1110. doi: 10.1038/srep01110.
61. Fyderek K, Strus M, Kowalska-Duplaga K, Gosiewski T, Wedrychowicz A, Jedynak-Wasowicz U, Sladek M, Pieczarkowski S, Adamski P, Kochan P, Heczko PB. Mucosal bacterial microflora and mucus layer thickness in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(42):5287–94. doi: 10.3748/wjg.15.5287.
62. Kabeerdoss J, Jayakanthan P, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. Alterations of mucosal microbiota in the colon of patients with inflammatory bowel disease revealed by real time polymerase chain reaction amplification of 16S ribosomal ribonucleic acid. *Indian J Med Res*. 2015;142(1):23–32. doi: 10.4103/0971-5916.162091.
63. Thorkildsen LT, Nwosu FC, Avershina E, Ricanek P, Perminow G, Brackmann S, Vatn MH, Rudi K. Dominant fecal microbiota in newly diagnosed untreated inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:636785. doi: 10.1155/2013/636785.
64. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–30. doi: 10.1038/nature11550.
65. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TY. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;40:12–34. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-12-34.
66. Salonen A, Salojärvi J, Lahti L, de Vos WM. The adult intestinal core microbiota is determined by analysis depth and health status. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:16–20. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03855.x.
67. Prossberg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(12):1407–15. doi: 10.1080/00365521.2016.1216587.
68. Magnusson MK, Strid H, Isaksson S, Simrén M, Öhman L. The mucosal antibacterial response profile and fecal microbiota composition are linked to the disease course in patients with newly diagnosed ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):956–66. doi: 10.1097/MIB.0000000000001130.
69. Sokol H, Jegou S, McQuitty C, Straub M, Leducq V, Landman C, Kirchgessner J, Le Gall G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Richard ML, Beaugerie L. Specificities of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes*. 2018;9(1):55–60. doi: 10.1080/19490976.2017.1361092.
70. Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Masouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flammant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Paintaud G, Piver E, Allez M, Mary JY, Sokol H, Colombel JF, Seksik P. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):978–86. doi: 10.1097/MIB.000000000000036.
71. Magnusson MK, Strid H, Sapnara M, Lasso A, Bajor A, Ung KA, Öhman L. Anti-TNF therapy response in patients with ulcerative colitis is associated with colonic antimicrobial peptide expression and microbiota composition. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):943–52. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw051.
72. Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber JJ, Stevens BW, Cleland T, Xavier RJ. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2017;21(5):603–10.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.010.
73. Doherty MK, Ding T, Koumpouras C, Telesco SE, Monast C, Das A, Brodmerkel C, Schloss PD. Fecal Microbiota Signatures Are Associated with Response to Ustekinumab Therapy among Crohn's Disease Patients. *MBio*. 2018;9(2): pii: e02120–17. doi: 10.1128/mBio.02120-17.
74. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Cierniejewska E, Dzankovic S, Frøyland C, Nestestog R, Engstrand L, Munkholm P, Nielsen OH, Rogler G, Simrén M, Öhman L, Vatn MH, Rudi K. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):71–83. doi: 10.1111/apt.13236.
75. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos D, Santiago A, Martinez X, Varela E, Sarra-brouse G, Machiels K, Vermeire S, Sokol H, Guarner F, Manichanh C. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):813–22. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313235.
76. Montassier E, Al-Ghalith GA, Hillmann B, Viskocil K, Kabage AJ, McKinlay CE, Sadowsky MJ, Khoruts A, Knights D. CLOUD: a non-parametric detection test for microbiome outliers. *Microbiome*. 2018;6(1):137. doi: 10.1186/s40168-018-0514-4.



77. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694–7. doi: 10.1126/science.1177486.
78. Lavelle A, Lennon G, O'Sullivan O, Docherty N, Balfé A, Maguire A, Mulcahy HE, Doherty G, O'Donoghue D, Hyland J, Ross RP, Coffey JC, Sheahan K, Cotter PD, Shanahan F, Winter DC, O'Connell PR. Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut*. 2015;64(10):1553–61. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307873.
79. Kralik P, Ricchi M. A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything. *Front Microbiol*. 2017;8:108. doi: 10.3389/fmicb.2017.00108.
80. Gerber GK. The dynamic microbiome. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4131–9. doi: 10.1016/j.febslet.2014.02.037.
81. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014;6(12):5786–805. doi: 10.3390/nu6125786.
82. Flores GE, Caporaso JG, Henley JB, Rideout JR, Domogala D, Chase J, Leff JW, Vázquez-Baeza Y, Gonzalez A, Knight R, Dunn RR, Fierer N. Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. *Genome Biol*. 2014;15(12):531. doi: 10.1186/s13059-014-0531-y.
83. Holmes I, Harris K, Quince C. Dirichlet multinomial mixtures: generative models for microbial metagenomics. *PLoS One*. 2012;7(2):e30126. doi: 10.1371/journal.pone.0030126.
84. Zaneveld JR, McMinds R, Vega Thurber R. Stress and stability: applying the Anna Karenina principle to animal microbiomes. *Nat Microbiol*. 2017;2:17121. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.121.
85. Gonze D, Coyte KZ, Lahti L, Faust K. Microbial communities as dynamical systems. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:41–9. doi: 10.1016/j.mib.2018.07.004.
86. Arnold VI. *Catastrophe Theory*. 3<sup>rd</sup> edition. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 1992. 150 p. doi: 10.1007/978-3-642-58124-3.
87. Gibbons SM, Kearney SM, Smillie CS, Alm EJ. Two dynamic regimes in the human gut microbiome. *PLoS Comput Biol*. 2017;13(2):e1005364. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005364.
88. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, Erdman SE, Alm EJ. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol*. 2014;15(7):R89. doi: 10.1186/gb-2014-15-7-r89.
89. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(10):630–8. doi: 10.1038/nrmicro.2017.58.
90. Donskey CJ, Hujer AM, Das SM, Pultz NJ, Bonomo RA, Rice LB. Use of denaturing gradient gel electrophoresis for analysis of the stool microbiota of hospitalized patients. *J Microbiol Methods*. 2003;54(2):249–56. doi: 10.1016/S0167-7012(03)00059-9.
91. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1(1):56–66. doi: 10.1038/ismej.2007.3.
92. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010;5(3):e9836. doi: 10.1371/journal.pone.0009836.
93. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
94. Reinisch W. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2017;35(1–2):123–6. doi: 10.1159/000449092.
95. Sitkin S, Pokrotnieks J. Clinical Potential of Anti-inflammatory Effects of Faecalibacterium prausnitzii and Butyrate in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018. doi: 10.1093/ibd/izy258. [Epub ahead of print].
96. Lavelle A, Lennon G, Winter DC, O'Connell PR. Colonic biogeography in health and ulcerative colitis. *Gut Microbes*. 2016;7(5):435–42. doi: 10.1080/19490976.2016.1216748.
97. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyay I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease—avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(1):26–42. doi: 10.1111/apt.14384.
98. Walujkar SA, Kumbhare SV, Marathe NP, Pantangia DV, Lawate PS, Bharadwaj RS, Shouche YS. Molecular profiling of mucosal tissue associated microbiota in patients manifesting acute exacerbations and remission stage of ulcerative colitis. *World J Microbiol Biotechnol*. 2018;34(6):76. doi: 10.1007/s11274-018-2449-0.
99. Prideaux L, Kang S, Wagner J, Buckley M, Mahar JE, De Cruz P, Wen Z, Chen L, Xia B, van Langenberg DR, Lockett T, Ng SC, Sung JJ, Desmond P, McSweeney C, Morrison M, Kirkwood CD, Kamm MA. Impact of ethnicity, geography, and disease on the microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2906–18. doi: 10.1097/01.MIB.0000435759.05577.12.
100. Fedorak RN, Ismond KP. Practical considerations and the intestinal microbiome in disease: antibiotics for IBD therapy. *Dig Dis*. 2016;34(1–2):112–21. doi: 10.1159/000443014.
101. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, Chapelet G, Javaudin F, Dailly E, Batard E, Knights D, Montassier E. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):332–45. doi: 10.1111/apt.14451.
102. Marchesi JR. Shifting from a gene-centric to metabolite-centric strategy to determine the core gut microbiome. *Bioeng Bugs*. 2011;2(6):309–14. doi: 10.4161/bbug.2.6.17235.
103. Wang WL, Xu SY, Ren ZG, Tao L, Jiang JW, Zheng SS. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):803–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.803.
104. Sitkin SI, Vakhitov TYa, Tkachenko EI, Lazebnik LB, Oreshko LS, Zhigalova TN, Radchenko VG, Avalueva EB, Seliverstov PV, Utsal VA, Komlichenko EV. Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: a metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;7(7):4–50. Russian.
105. Schirmer M, Franzosa EA, Lloyd-Price J, McIver LJ, Schwager R, Poon TW, Ananthakrishnan AN, Andrews E, Barron G, Lake K, Prasad M, Sauk J, Stevens B, Wilson RG, Braun J, Denson LA, Kugathasan S, McGovern DPB, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nat Microbiol*. 2018;3(3):337–46. doi: 10.1038/s41564-017-0089-z.
106. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota: beyond metagenomics, metatranscriptomics illuminates microbiome functionality in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(4):193–4. doi: 10.1038/nrgastro.2018.15.
107. Larsen PE, Dai Y. Metabolome of human gut microbiome is predictive of host dysbiosis. *Gigascience*. 2015;4:42. doi: 10.1186/s13742-015-0084-3.
108. Marchesi JR, Holmes E, Khan F, Kochhar S, Scanlan P, Shanahan F, Wilson ID, Wang Y. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res*. 2007;6(2):546–51. doi: 10.1021/pr060470d.
109. Huda-Faujan N, Abdulmir AS, Fatimah AB, Anas OM, Shuhaimi M, Yazid AM, Loong YY. The impact of the level of the intestinal short chain Fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J*. 2010;4:53–8. doi: 10.2174/1874091X01004010053.
110. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, Li H, Sun K, Benechet AP, Qiu Z, Maher L, Redinbo MR, Phillips RS, Fleet JC, Kortagere S, Mukherjee P, Fasano A, Le Ven J, Nicholson JK, Dumas ME, Khanna KM, Mani S. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014;41(2):296–310. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.014.





111. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):716–24. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
112. Beloborodova N, Bairamov I, Olenin A, Shubina V, Teplova V, Fedotcheva N. Effect of phenolic acids of microbial origin on production of reactive oxygen species in mitochondria and neutrophils. *J Biomed Sci*. 2012;19:89. doi: 10.1186/1423-0127-19-89.
113. Osipov GA, Verkhovtseva NV. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers. *Benef Microbes*. 2011;2(1):63–78. doi: 10.3920/BM2010.0017.
114. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262–7. doi: 10.1126/science.1223813.
115. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes J, van Tol EA, Tuohy KM. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2015;28(1):42–66. doi: 10.1017/S0954422415000037.
116. Santoru ML, Piras C, Murgia A, Palmas V, Camboni T, Liggi S, Ibba I, Lai MA, Orrù S, Blois S, Loizedda AL, Griffin JL, Usai P, Caboni P, Atzori L, Manzin A. Cross sectional evaluation of the gut-microbiome metabolome axis in an Italian cohort of IBD patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):9523. doi: 10.1038/s41598-017-10034-5.
117. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837–48. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
118. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449(7164):811–8. doi: 10.1038/nature06245.
119. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480–4. doi: 10.1038/nature07540.
120. Moya A, Ferrer M. Functional Redundancy-Induced Stability of Gut Microbiota Subjected to Disturbance. *Trends Microbiol*. 2016;24(5):402–13. doi: 10.1016/j.tim.2016.02.002.
121. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–14. doi: 10.1038/nature11234.
122. Ardatskaya MD, Bel'mer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON, Oreshko LS, Sitkin SI, Tkachenko EI, Suvorov AN, Khavkin AI, Shenderov BA. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(5):13–50. Russian.
123. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012;3(4):289–306. doi: 10.4161/gmic.19897.
124. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014;38(5):996–1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
125. Walker AW. Studying the human microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:5–32. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_2.
126. Tarasova E, Abdurasulova I, Matsulevich A, Skulyabin D, Bisaga G, Ermolenko E, Suvorov A, Klimenko V. Intestinal microbiota composition in patients with multiple sclerosis. Abstracts of 26<sup>th</sup> ECCMID Congress, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, Netherlands, 9–12 April, 2016. 2016. ESCMID eLibrary. P1001. Abstract 4608 [Internet]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/303633786\\_Intestinal\\_microbiota\\_composition\\_in\\_patients\\_with\\_multiple\\_sclerosis](https://www.researchgate.net/publication/303633786_Intestinal_microbiota_composition_in_patients_with_multiple_sclerosis).
127. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Zhigalova T, Oreshko L, Suvorova M. P749. Not only butyrate-producing bacteria but possibly also Bacteroides thetaiotaomicron protects against ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;10(Suppl 1):S489. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw019.868.
128. Bagnenko SF, Zakharenko AA, Suvorov AN, Shlyk IV, Ten OA, Dzhamilov SR, Belyaev MA, Trushin AA, Natkha AS, Zaitsev DA, Vovin KN, Rybalchenko VA. Perioperative changes of colon microbiocenosis in patients with colon cancer. *Vestnik Khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2016;175(6):33–7. Russian. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-6-33-37.
129. Sitkin S, Vakhitov T, Tkachenko E, Avalueva E, Oreshko L, Zhigalova T, Demyanova E, Shalaeva O, Utsal V, Suvorova M, Komlichenko E. P852. A metabolomics approach to discover biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with gut microbiota dysbiosis in ulcerative colitis and Celiac Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(Suppl 1):S547–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.979.
130. Mancabelli L, Milani C, Lugli GA, Turroni F, Cocconi D, van Sinderen D, Ventura M. Identification of universal gut microbial biomarkers of common human intestinal diseases by meta-analysis. *FEMS Microbiol Ecol*. 2017;93(12). doi: 10.1093/femsec/fix153.
131. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun*. 2017;8(1):1784. doi: 10.1038/s41467-017-01973-8.
132. Rosen CE, Palm NW. Functional Classification of the Gut Microbiota: The Key to Cracking the Microbiota Composition Code: Functional classifications of the gut microbiota reveal previously hidden contributions of indigenous gut bacteria to human health and disease. *Bioessays*. 2017;39(12). doi: 10.1002/bies.201700032.
133. Walker AW, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Phylogeny, culturing, and metagenomics of the human gut microbiota. *Trends Microbiol*. 2014;22(5):267–74. doi: 10.1016/j.tim.2014.03.001.
134. Devlin AS, Fischbach MA. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids. *Nat Chem Biol*. 2015;11(9):685–90. doi: 10.1038/nchembio.1864.
135. Kettle H, Louis P, Holtrop G, Duncan SH, Flint HJ. Modelling the emergent dynamics and major metabolites of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2015;17(5):1615–30. doi: 10.1111/1462-2920.12599.
136. Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, Le A, Cowan TM, Nolan GP, Fischbach MA, Sonnenburg JL. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*. 2017;551(7682):648–52. doi: 10.1038/nature24661.
137. Sitkin S, Vakhitov T, Pokrotnieks J. How to increase the butyrate-producing capacity of the gut microbiome: do IBD patients really need butyrate replacement and butyrogenic therapy? *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):881–2. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy033.
138. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunker MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab*. 2011;13(5):517–26. doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
139. Dumas ME. The microbial-mammalian metabolic axis: beyond simple metabolism. *Cell Metab*. 2011;13(5):489–90. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.005.
140. Wang A, Si H, Liu D, Jiang H. Butyrate activates the cAMP-protein kinase A-cAMP response element-binding protein signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2012;142(1):1–6. doi: 10.3945/jn.111.148155.
141. 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.
142. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;294(1):1–8. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x.
143. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio*. 2014;5(2):e00889. doi: 10.1128/mBio.00889-14.





144. Zhou L, Zhang M, Wang Y, Dorfman RG, Liu H, Yu T, Chen X, Tang D, Xu L, Yin Y, Pan Y, Zhou Q, Zhou Y, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(9):1926–40. doi: 10.1093/ibd/izy182.
145. Zheng L, Kelly CJ, Battista KD, Schaefer R, Lanis JM, Alexeev EE, Wang RX, Onyiah JC, Kominsky DJ, Colgan SP. Microbial-derived butyrate promotes epithelial barrier function through IL-10 receptor-dependent repression of claudin-2. *J Immunol*. 2017;199(8):2976–84. doi: 10.4049/jimmunol.1700105.
146. Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Coppet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(4):684–95. doi: 10.1002/ibd.21108.
147. Boesmans L, Ramakers M, Arijis I, Windey K, Vanhove S, Schuit F, Rutgeerts P, Verbeke K, De Preter V. Inflammation-induced downregulation of butyrate uptake and oxidation is not caused by a reduced gene expression. *J Cell Physiol*. 2015;230(2):418–26. doi: 10.1002/jcp.24725.
148. Kumar A, Alrfai WA, Borthakur A, Dudeja PK. Lactobacillus acidophilus counteracts enteropathogenic E. coli-induced inhibition of butyrate uptake in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(7):G602–7. doi: 10.1152/ajpgi.00186.2015.
149. Hulin SJ, Singh S, Chapman MA, Allan A, Langman MJ, Eggo MC. Sulphide-induced energy deficiency in colonic cells is prevented by glucose but not by butyrate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(2):325–31. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01164.x.
150. Reichardt N, Vollmer M, Holtrop G, Farquharson FM, Wefers D, Bunzel M, Duncan SH, Drew JE, Williams LM, Milligan G, Preston T, Morrison D, Flint HJ, Louis P. Specific substrate-driven changes in human faecal microbiota composition contrast with functional redundancy in short-chain fatty acid production. *ISME J*. 2018;12(2):610–22. doi: 10.1038/ismej.2017.196.
151. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, Miquel S, Carlier L, Bermúdez-Humarán LG, Pigneur B, Lequin O, Kharrat P, Thomas G, Rainteau D, Aubry C, Breyner N, Afonso C, Lavielle S, Grill JP, Chassaing G, Chatel JM, Trugnan G, Xavier R, Langella P, Sokol H, Seksik P. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. 2016;65(3):415–25. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307649.
152. Breyner NM, Michon C, de Sousa CS, Vilas Boas PB, Chain F, Azevedo VA, Langella P, Chatel JM. Microbial Anti-Inflammatory Molecule (MAM) from Faecalibacterium prausnitzii shows a protective effect on DNBS and DSS-induced colitis model in mice through inhibition of NF- $\kappa$ B pathway. *Front Microbiol*. 2017;8:114. doi: 10.3389/fmicb.2017.00114.
153. Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever TM, Comelli EM. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e121. doi: 10.1038/nutd.2014.23.
154. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325–40. doi: 10.1194/jlr.R036012.
155. Lewis SJ, Heaton KW. Increasing butyrate concentration in the distal colon by accelerating intestinal transit. *Gut*. 1997;41(2):245–51. doi: 10.1136/gut.41.2.245.
156. Boets E, Deroover L, Houben E, Vermeulen K, Gomand SV, Delcoul JA, Verbeke K. Quantification of in vivo colonic short chain fatty acid production from inulin. *Nutrients*. 2015;7(11):8916–29. doi: 10.3390/nu7115440.
157. van der Beek CM, Bloemen JG, van den Broek MA, Lenaerts K, Venema K, Buurman WA, Dejong CH. Hepatic uptake of rectally administered butyrate prevents an increase in systemic butyrate concentrations in humans. *J Nutr*. 2015;145(9):2019–24. doi: 10.3945/jn.115.211193.
158. Louis P, Duncan SH, McCrae SI, Millar J, Jackson MS, Flint HJ. Restricted distribution of the butyrate kinase pathway among butyrate-producing bacteria from the human colon. *J Bacteriol*. 2004;186(7):2099–106. doi: 10.1128/JB.186.7.2099-2106.2004.
159. Vital M, Karch A, Pieper DH. Colonic butyrate-producing communities in humans: an overview using Omics data. *mSystems*. 2017;2(6). pii: e00130-17. doi: 10.1128/mSystems.00130-17.
160. de Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio Mdo C. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):482–9. doi: 10.1128/CMR.00106-13.
161. Costello SP, Soo W, Bryant RV, Jairath V, Hart AL, Andrews JM. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):213–24. doi: 10.1111/apt.14173.
162. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(4):389–400. doi: 10.1111/apt.14203.
163. Jacobi CA, Malfertheiner P. Escherichia coli Nissle 1917 (Mutaflor): new insights into an old probiotic bacterium. *Dig Dis*. 2011;29(6):600–7. doi: 10.1159/000333307.
164. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1567–74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02927.x.
165. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 05 September 2018].
166. Laurell A, Sjöberg K. Prebiotics and synbiotics in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):477–85. doi: 10.1080/00365521.2016.1263680.
167. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, González-Huix F, Riera J, González-Lara V, Domínguez-Abascal F, Giné JJ, Moles J, Gomollón F, Gassull MA. Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):427–33. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.872\_a.x.
168. Sagar NM, Cree IA, Covington JA, Arasaradnam RP. The interplay of the gut microbiome, bile acids, and volatile organic compounds. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:398585. doi: 10.1155/2015/398585.
169. Vakhitov TY, Chalisova NI, Sitkin SI, Sall TS, Shalaeva ON, Demyanova EV, Morugina AS, Vinogradova AF, Petrov AV, Nozdrachev AD. Low-molecular-weight components of the metabolome control the proliferative activity in cellular and bacterial cultures. *Dokl Biol Sci*. 2017;472(1):8–10. doi: 10.1134/S0012496617010069.
170. Vernia P, Monteleone G, Grandinetti G, Villotti G, Di Giulio E, Frieri G, Marcheggiano A, Pallone F, Caprilli R, Torsoli A. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Dig Dis Sci*. 2000;45(5):976–81. doi: 10.1023/A:1005537411244.
171. Assisi RF, GISDI Study Group. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008;54(3):231–8.
172. Sitkin S, Tkachenko E, Vakhitov T, Oreshko L, Zhigalova T. P399. Oral butyrate plus inulin improve serum metabolomic profile and gut microbiota composition in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(Suppl 1):S232. doi: 10.1016/S1873-9946(14)60519-5.
173. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci*



- U S A. 2014;111(6):2247–52. doi: 10.1073/pnas.1322269111.
174. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102–9.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
175. Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, Bai A, Xavier RJ, Korzenik J, Gevers D, Ting A, Robson SC, Moss AC. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2182–90. doi: 10.1097/MIB.0000000000000893.
176. Blumstein DT, Levy K, Mayer E, Harte J. Gastrointestinal dysbiosis. *Evol Med Public Health*. 2014;2014(1):163. doi: 10.1093/emph/eou029.
177. Wang HG, Liu SP, Ma TH, Yan W, Zhou JF, Shi YT, Shen P, Yang XZ, Wu SN. Fecal microbiota transplantation treatment for refractory ulcerative colitis with allergy to 5-aminosalicylic acid: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0675. doi: 10.1097/MD.00000000000010675.
178. Martin FP, Su MM, Xie GX, Guiraud SP, Kussmann M, Godin JP, Jia W, Nydegger A. Urinary metabolic insights into host-gut microbial interactions in healthy and IBD children. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3643–54. doi: 10.3748/wjg.v23.i20.3643.
179. Qu D, Shen L, Liu S, Li H, Ma Y, Zhang R, Wu K, Yao L, Li J, Zhang J. Chronic inflammation confers to the metabolic reprogramming associated with tumorigenesis of colorectal cancer. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(4):237–44. doi: 10.1080/15384047.2017.1294292.
180. Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*. 2017;356(6337):513–9. doi: 10.1126/science.aal3535.
181. Abraham BP, Quigley EMM. A probiotic for ulcerative colitis: the culture wars continue. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1678–80. doi: 10.1007/s10620-018-5097-1.

## Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy

S.I. Sitkin<sup>1,2</sup> • T.Ya. Vakhitov<sup>1</sup> • E.V. Demyanova<sup>1</sup>

The altered gut microbiome (dysbiosis) is involved in the pathogenesis of most non-infectious gastrointestinal diseases, such as inflammatory bowel disease (IBD), irritable bowel syndrome, colorectal cancer, celiac disease, hepatic encephalopathy, non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, cholelithiasis and others. The molecular aspects of the interaction between dysbiotic microbiota and host immune system are considered in the context of IBD pathogenesis. The authors do provide original interpretations of the concepts of taxonomic (microbiological) and metabolic (functional) dysbiosis. Special attention is paid to the hypothesis that gut dysbiosis is caused not so much by structural changes in the microbiome as by alterations in microbial metabolism. Thus, the metabolome is a greater predictor of dysbiosis, than the taxonomic composition of the microbiome. It is important to consider dysbiotic changes in the gut microbiota in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, since they may significantly affect the course and prognosis of IBD. Factors hampering the microbiota assessment in clinical practice are discussed in detail, and advanced dysbiosis tests, including the GA-map Dysbiosis Test (GA-test) and the Colonoflor-16 Test, are described. By means of clinical studies it

is demonstrated that a reduction in the genetic capacity of the microbiome for butyrate synthesis, together with an increase in pathobionts and a decrease in microbial diversity, is an important and necessary feature of dysbiosis in IBD patients. Thus, the butyryl-CoA:acetate CoA-transferase (BCoAT) gene level can be considered as a valuable biomarker to assess gut microbiota function in clinical practice. In conclusion, approaches to correct gut dysbiosis using probiotics, prebiotics, metabiotics and fecal microbiota transplantation as an addition to conventional treatment in IBD are critically discussed.

**Key words:** butyrate, butyric acid, Crohn's disease, gut dysbiosis, gut microbiota, inflammatory bowel disease, metabiotics, metabolome, microbiome, ulcerative colitis

**For citation:** Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: That moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396–425. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425.

Received 05 September 2018;  
accepted 28 September 2018

**Stanislav I. Sitkin** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Microbiology<sup>1</sup>; Associate Professor, Chair of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics<sup>2</sup>  
✉ 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 498 48 56. E-mail: drsitkin@gmail.com

**Timur Ya. Vakhitov** – ScD in Biology, Head of the Laboratory of Microbiology<sup>1</sup>

**Elena V. Demyanova** – PharmD, PhD, Deputy Head of the Laboratory of Microbiology<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Research Institute of Highly Pure Biopreparations; 7 Pudozhskaya ul., Saint Petersburg, 197110, Russian Federation

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47 Piskarevsky prospekt, Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

### Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.