



Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника

В.О. Кайбышева^{1,2}, М.Е. Жарова^{1,3}, К.Ю. Филимендикова⁴, Е.Л. Никонов^{1,5}

¹ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ярославль

⁵ Департамент здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора — рассмотреть изменения микробиома кишечника при различных заболеваниях.

Основные положения. Микробный дисбаланс кишечника играет важную роль в патогенезе и/или прогрессировании многих заболеваний, а именно *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни, воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, колоректального рака, расстройств аутистического спектра и многих других. Более того, в терапии некоторых из вышеперечисленных нозологий оказались эффективными методы лечения, связанные с трансплантацией фекальной микробиоты, использованием про- и пребиотиков, метабитиков.

Заключение. На сегодняшний день расшифрованы отдельные механизмы, благодаря которым микробиота кишки, возможно, участвует в патогенезе колоректального рака, воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета 2 типа и заболеваний печени. Однако требуются дополнительные данные, которые бы позволили использовать имеющиеся факты в клинической практике.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, трансплантация фекальной микробиоты, пробиотики.

Вклад авторов: Кайбышева В.О. — разработка концепции, обзор публикаций по теме статьи; Жарова М.Е. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Никонов Е.Л. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Филимендикова К.Ю. — поиск публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 40–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-40-45



Diseases Associated with Disturbed Intestinal Microbiota

V.O. Kaibysheva^{1,2}, M.E. Zharova^{1,3}, K.Yu. Filimendikova⁴, E.L. Nikonov^{1,5}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

² City Clinical Hospital No. 31 (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 42 Lobachevskogo St., Moscow, Russian Federation 119415

³ Scientific and Research Institute of Healthcare Organisation and Management at Moscow Healthcare Department; 30 Bolshaya Tatarskaya Str., Moscow, Russian Federation 115184

⁴ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, Russian Federation 150000

⁵ Moscow Healthcare Department; 16/10 Profsoyuznaya Str., Moscow, Russian Federation 117292

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss changes in intestinal microbiota in various diseases.

Key Points. Microbial intestinal imbalance plays an important role in pathogenesis and/or progression of a number of diseases, namely of *Clostridium difficile*-associated disorders, intestinal inflammations, obesity, colorectal cancer, autistic disorders and other. Moreover, therapies involving faecal microbiota transplantation, use of pro- and prebiotics, metabiotics proved efficient in management of some of the above disorders.

Кайбышева Валерия Олеговна — к. м. н., старший научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ. 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. eLIBRARY.RU SPIN: 3954-1379. <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>. E-mail: valeriakai@mail.ru

Жарова Мария Евгеньевна (автор для переписки) — старший лаборант кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; статистик ГБУ НИИОЗММ ДЗМ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4882-3634. <https://orcid.org/0000-0002-8325-5927>. E-mail: zharowa.mariya@yandex.ru (Окончание на с. 41.)

Conclusion. So far, some mechanisms have been explored which explain possible participation of intestinal microbiota in pathogenesis of colorectal cancer, intestine inflammation, type 2 diabetes mellitus, and hepatic disorders. Still, additional information is required to allow using available facts in clinical practice.

Keywords: microbiota, microbiome, faecal microbiota transplantation, probiotics.

Contributions: Kaibysheva, V.O. — concept, thematic publications reviewing; Zharova, M.E. — thematic publications reviewing, the manuscript preparation; Nikonov, E.L. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Filimendikova, K.Yu. — searching for thematic publications.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kaibysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Diseases Associated with Disturbed Intestinal Microbiota. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 40–45. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-40-45

Под воздействием неблагоприятных факторов возможно изменение состава и функциональной активности кишечной микробиоты, которые проявляются уменьшением видового разнообразия, увеличением доли условно-патогенных микроорганизмов, нарушением функциональных свойств микробиоты [1].

На сегодняшний день считается, что кишечный дисбиоз может развиваться на фоне таких заболеваний ЖКТ, как хронический панкреатит, постхолецистэктомический синдром, дисахаридазная недостаточность, целиакия, болезнь оперированного желудка, дивертикулярная болезнь, хронические гепатиты, циррозы печени и др. [1]. Таким образом, нарушение микробиоценоза кишечника является следствием органической или функциональной патологии ЖКТ [2].

При ряде заболеваний роль нарушений состава и функциональной активности кишечной микробиоты не вызывает сомнений, например при антибиотикоассоциированной диарее, некротизирующем энтероколите, *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. На сегодняшний день считается, что в патогенезе ожирения, СД 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), рака толстой кишки и многих других болезней нарушения микробиома играют далеко не последнюю роль. При таких заболеваниях, как синдром раздраженной кишки, функциональная диспепсия, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), причинно-следственная связь остается не вполне понятной.

Цель данного обзора — рассмотреть изменения микробиома кишечника при различных патологиях.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Среди всех заболеваний наиболее отчетливо связана с нарушением состава микробиома кишечника *C. difficile*-ассоциированная болезнь.

C. difficile — грамположительный спорообразующий анаэроб, входящий в состав микробиоты человека, способный при определенных условиях продуцировать токсины. Важно, что запуск активного размножения *C. difficile*, продукция токсинов и развитие симптомов провоцируются нарушением колонизационной резистентности слизистой оболочки толстой кишки, вызванной приемом антибиотиков широкого спектра действия.

На сегодняшний день известно, что у 5–35% пациентов, получающих антибиотики, развивается диарея, причиной которой в 10–25% случаев является инфекция *C. difficile* [3].

Каким образом нормальная микробиота осуществляет сдерживание размножения *C. difficile* и продукцию токсинов, пока остается загадкой. Один из предполагаемых механизмов — биоконверсия представителями нормальной микробиоты первичных желчных кислот во вторичные. Первичные желчные кислоты служат своеобразным инкубатором для спор *C. difficile*, тогда как вторичные ингибируют вегетативный рост *C. difficile* [4]. Введение антибиотиков нарушает равновесие микробных сообществ кишечника, уменьшает их разнообразие, снижая активность образования вторичных желчных кислот.

Существует и другая точка зрения, согласно которой бактерии вида *C. difficile* способны продуцировать токсины только после достижения определенной биомассы, что практически невозможно в условиях широкого микробного разнообразия у здорового человека. Применение антибиотиков, угнетающих рост и размножение большинства микроорганизмов, приводит к резкому увеличению числа бактерий *C. difficile*, активизации синтеза токсинов и развитию заболевания.

Понимание патогенеза *C. difficile*-ассоциированной болезни привело к разработке принципиально нового метода лечения, направленного на повышение микробного разнообразия в кишке, — трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Данный метод включает введение в кишечник через клизму, колоноскоп, назогастральный зонд суспензии микробиоты от здорового донора. Таким образом, ТФМ позволяет переносить в кишечник пациента целое микробное сообщество.

Исследования, посвященные ТФМ, демонстрируют более высокую эффективность данного метода в лечении *C. difficile*-ассоциированной болезни и ее рецидивов по сравнению с таковой у терапии ванкомицином [5]. Кроме клинического улучшения и прекращения продукции токсинов, в кишечнике пациентов после ТФМ наблюдалось повышение доли бактерий *Bacteroidetes*, *Clostridium cluster (Firmicutes)*, а также снижение количества *Proteobacteria*.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Считается, что в патогенезе аутоиммунных заболеваний печени важную роль играет нарушение состава микробиоты кишечника (*pus.*). Воспаление в стенке кишечника, возникающее при дисбиозе, ведет к повышению кишечной проницаемости, проникновению бактериальных антигенов и продуктов

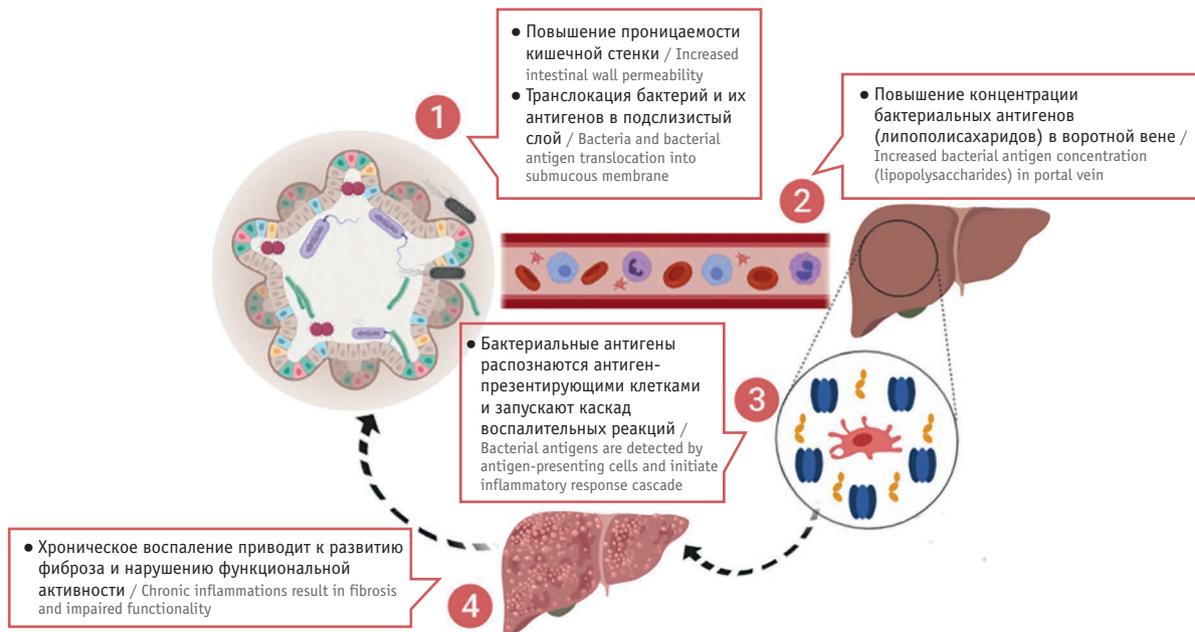
Филимендикова Ксения Юрьевна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, Революционная ул., д. 5. <https://orcid.org/0000-0001-9362-9091>. E-mail: endoyar@mail.ru

Никонов Евгений Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; заместитель председателя Экспертного совета по науке ДЗМ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5618-1533. <https://orcid.org/0000-0002-5231-711X>. E-mail: drnikonov@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 40.)

Рис. Патогенез заболеваний печени при дисбиозе толстой кишки

Fig. Hepatic disorder pathogenesis in large intestine dysbiosis



метаболизма бактерий через систему воротной вены в билиарный тракт и ткани печени, где они распознаются антиген-презентирующими клетками (клетками Купфера, макрофагами), запускают каскад синтеза провоспалительных цитокинов, вызывая активное иммунное воспаление [6, 7].

Кроме активации иммунных процессов с вовлечением клеток Купфера, описано прямое повреждающее действие метаболитов кишечной микробиоты. В процессе жизнедеятельности кишечной микробиоты продуцируются этанол, аммиак, ацетальдегид и другие токсичные вещества, которые, попадая в печень через систему воротной вены, оказывают неблагоприятное влияние на жизнедеятельность печеночных клеток и клеток желчных протоков [8, 9].

Известно, что изменения в составе микробиоты — это важное звено патогенеза НАЖБП, алкогольной болезни печени, первичного склерозирующего холангита, осложненной цирроза печени. Являются ли изменения микробиома кишечника первичным звеном в патогенезе заболеваний печени или они развиваются как следствие нарушений функций печени (например, снижения продукции желчных кислот), по сей день остается неясным [7].

С помощью секвенирования 16S рибосомальной РНК показано, что у пациентов, страдающих циррозом печени, значительно нарушен микробный состав толстой кишки: снижено микробное разнообразие, увеличена доля бактерий, относящихся к *Proteobacteria* и *Fusobacteria*, а также наблюдается избыточный бактериальный рост в тонкой кишке [10–12].

Следует отметить, что в микробиоме пациентов с НАЖБП обнаружено повышение количества этанол-продуцирующих бактерий (*Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*) по сравнению с таковым в микробиоме здоровых волонтеров. Рост концентрации этанола в кишечнике приводит к угнетению синтеза белков плотных контактов, повышению проницаемости кишечной стенки, что, в свою очередь, запускает каскад событий, способствующих активации воспаления и развитию фиброза печени [13]. Кроме того, известно, что у больных НАЖБП чаще, чем в общей популяции, встречается синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [14].

Некоторые исследования показывают, что метаболический синдром может индуцировать изменение состава микробиоты. При пересадке здоровым мышам микробиоты от мышей с метаболическим синдромом у мышей-реципиентов наблюдалось повышение уровней глюкозы и инсулина в крови, а также развитие жирового гепатоза [15].

Известно, что заболевания печени нередко ассоциированы со снижением общего видового разнообразия микробиоты толстой кишки, увеличением доли бактерий *Enterobacteriaceae* и уменьшением доли *Bifidobacterium*, а также возникновением СИБР в тонкой кишке. Считается, что развитие СИБР у данных пациентов может быть связано со снижением продукции желчных кислот и нарушением моторики кишечника [16, 17].

ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Клинические и экспериментальные исследования на животных показали, что изменение разнообразия кишечной микробиоты, а также дисбаланс между потенциально опасными и полезными бактериями кишечника могут быть ассоциированы с развитием ожирения, инсулинорезистентности и СД 2 типа [1].

Роль микробиоты в данном случае обусловлена ее влиянием на метаболизм энергетических субстратов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), желчных кислот, а также развитием воспаления низкой степени в тканях, возникающего вследствие повышения проницаемости кишечного барьера при дисбиозе [18–22].

Влияние микробиоты кишки на метаболизм энергии и чрезмерное развитие жировой ткани продемонстрировано в экспериментах на мышах-гнотобиотах. Масса тела животных увеличивалась вдвое в ответ на введение микробиоты мышей, выращенных в обычных условиях [23, 24]. У мышей с генетически обусловленным ожирением баланс кишечной микрофлоры изменен в сторону значительного повышения доли бактерий типа *Firmicutes* и снижения доли *Bacteroidetes*. Следует отметить, что ТФМ от тучных мышей к мышам с нормальной массой тела вызывает ожирение у прежде здоровых животных [1, 25].

Все больше исследований свидетельствуют о снижении микробного разнообразия, нарушении проницаемости

кишечного барьера, транслокации бактериальных антигенов и токсинов в кровеносное русло и в ткани с последующим развитием воспалительных реакций у пациентов с СД и ожирением [26].

Выявлены даже отдельные представители микробиома, которые могут быть ответственны за развитие СД 2 типа. Так, Н.К. Pedersen и соавт. показали, что присутствие в составе микробиома толстой кишки бактерий *Prevotella copri* и *Bacteroides vulgatus* ассоциировано с развитием инсулинорезистентности [27].

МИКРОБИОТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Считается, что одним из факторов патогенеза ВЗК является потеря толерантности иммунной системы макроорганизма к комменсальной флоре, обитающей в кишечнике у генетически предрасположенных к ВЗК индивидуумов. Связь дисбиоза и ВЗК подтверждается тем, что у пациентов с ВЗК обнаруживается повышение уровней антимикробных антител. Например, у 29–69% пациентов с болезнью Крона выявляются IgA и IgG к *Saccharomyces cerevisiae*, у 24–55% — антитела к транспортному белку OmpC *Escherichia coli*, к флагеллину Cbir1 [28]. Кроме того, согласно данным проекта по полногеномному поиску ассоциаций (genome wide association study), обнаружено более 200 генов, предрасполагающих к развитию ВЗК, большая часть которых так или иначе участвует во взаимодействии между макроорганизмом и микроорганизмами, обитающими в кишечнике [29].

Связь между развитием ВЗК и нарушением состава микробиоты толстой кишки подтверждается также высокой частотой ассоциации ВЗК с антибиотикотерапией в раннем детском возрасте [30].

В целом ряде исследований показано, что у пациентов с ВЗК наблюдается обеднение видового разнообразия микробиоты кишечника, выражающееся в снижении числа предста-

вителей типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* наряду с преобладанием *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Enterobacteriaceae* [31].

Известно, что *Firmicutes* и *Bacteroidetes* стимулируют продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и работу регуляторных Т-лимфоцитов, синтезируют КЦЖК (бутират и пропионат) [32]. В частности, контакт полисахарида клеточной стенки *Bacteroides fragilis* с антиген-презентирующими клетками стимулирует активацию регуляторных Т-лимфоцитов и продукцию ИЛ-10 [33].

Снижение количества *Firmicutes* и *Bacteroidetes* у больных с ВЗК приводит к дисбалансу в работе иммунной системы и недостатку питательных веществ (КЦЖК) для колоноцитов.

У пациентов при болезни Крона с поражением тонкой кишки обнаружено увеличение количества *Proteobacteria*, в частности энтероадгезивной инвазивной *E. coli* [34] и *Fusobacterium nucleatum*, во внутреннем слое слизи стенки кишечника, который в норме стерилен. Проникая в глубокие слои слизистой оболочки кишечника, данные бактерии запускают высвобождение провоспалительных цитокинов [35].

Частой находкой при ВЗК является увеличение доли сульфат-восстанавливающих бактерий, таких как *Desulfovibrio*. Эта группа бактерий продуцирует большое количество сероводорода, который токсичен для эпителиоцитов кишечника [36, 37].

Таким образом, в патогенезе ВЗК можно выделить несколько механизмов, которые связывают развитие данного заболевания с дисбиозом (табл.) [38]:

- снижение количества бутират- и пропионат-продуцирующих бактерий в микробиоме кишечника (например, *Firmicutes*);
- увеличение количества бактерий с провоспалительными свойствами (*Enterobacteriaceae*);
- уменьшение доли водород- и метан-продуцирующих бактерий и увеличение доли сульфат-восстанавливающих бактерий;

Таблица / Table

Обобщенные данные об основных изменениях в микробиоме кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника

Summarised information on major changes of intestinal microbioma in inflamed intestine

Бактерии / Bacteria	Изменения содержания при воспалительных заболеваниях кишечника / Changes of concentrations in inflamed intestine	Эффекты / Effects
<i>Firmicutes</i>	Снижение / Reduction	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирование продукции противовоспалительных цитокинов / Stimulation of anti-inflammatory cytokine production ; • активация регуляторных Т-лимфоцитов / regulatory T-cells activation ; • продукция бутирата / butyrate production
<i>Bacteroidetes</i>	Снижение / Reduction	<ul style="list-style-type: none"> • Продукция пропионата / Propionate production ; • стимулирование синтеза противовоспалительных цитокинов / stimulation of anti-inflammatory cytokine synthesis
<i>Proteobacteria</i>	Повышение / Increase	<ul style="list-style-type: none"> • Инвазия во внутренний стерильный слой слизи в кишечнике / Invasion of inner sterile mucosa layer in intestine ; • стимулирование высвобождения провоспалительных цитокинов / stimulation of anti-inflammatory cytokine release
<i>Actinobacteria</i>	Повышение / Increase	<ul style="list-style-type: none"> • Поддержание окислительного стресса / Oxidative stress maintenance
<i>Enterobacteriaceae</i>	Повышение / Increase	<ul style="list-style-type: none"> • Высвобождение большого количества липополисахаридов / Release of a large number of lipopolysaccharides ; • индукция воспалительных реакций / inflammatory reactions induction

- рост числа бактерий, например *Proteobacteria*, несущих в составе клеточной стенки липополисахариды, обладающие выраженной антигенной активностью;
- активация реакций окислительного стресса.

В последнее время все шире обсуждается возможная роль вирусов в развитии ВЗК. Так, у мышей с аберрантным геном *Atg16l1* (ген, отвечающий за аутофагию, один из генов, ассоциированных с развитием ВЗК) после заражения норвирусом развивался колит [39].

В микробиоме кишечника у пациентов с ВЗК наблюдается уменьшение количества грибов с противовоспалительными свойствами (*Saccharomyces cerevisiae*) наряду с увеличением числа условно-патогенных грибов, таких как *Candida albicans* [40, 41].

МИКРОБИОТА И РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

Результаты многих экспериментальных и клинических работ прямо или косвенно свидетельствуют об участии кишечной микробиоты в патогенезе колоректального рака (КРР).

Так, в экспериментах на мышах-гнотобиотах обнаружено, что они значительно реже болеют КРР, а применение антибиотиков у мышей, элиминирующих до 99,9% бактерий микробиома, снижает продукцию проканцерогенных цитокинов [42, 43]. J.P. Zaskular и соавт. показали, что микробиота, пересаженная здоровым мышам от мышей, страдающих КРР, приводила к развитию воспаления и опухолей [44].

Несмотря на довольно разрозненные данные об изменениях микробиоты у больных раком толстой кишки, большинство исследователей сообщают о снижении микробного разнообразия, особенно за счет бутират-синтезирующих бактерий, а также о повышении доли потенциально патогенных бактерий *Pseudomonas*, *Helicobacter* и *Acinetobacter* [45].

В ряде исследований показано, что КРР ассоциирован с колонизацией толстой кишки бактериями определенных видов (*F. nucleatum*, энтеротоксигенным штаммом *B. fragilis*, *E. coli*, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* и *Enterococcus faecalis*). Считается, что в основе связи микробиоты толстой кишки и развития КРР лежит выработка ими метаболитов путем ферментации ингредиентов пищи. Эти метаболиты могут связывать специфические рецепторы на поверхности клеток кишечника и впоследствии влиять на трансдукцию внутриклеточного сигнала [46–48].

Действие метаболитов микробиоты может быть как проканцерогенным, так и антиканцерогенным. Например, КЦЖК (ацетат, бутират и пропионат) обеспечивают нормальную трофику и функционирование колоноцитов, снижают синтез провоспалительных цитокинов, препятствуя развитию КРР. Особо выраженной противоопухолевой активностью обладает бутират, продуцируемый преимущественно бактериями семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*.

Доказано, что употребление в пищу большого количества растительных волокон значительно снижает риск КРР за счет продукции КЦЖК, в частности бутирата [49, 50]. В исследованиях *in vitro*, проводимых на культурах опухолевых клеток, бутират давал выраженный противоопухолевый эффект, индуцируя апоптоз клеток, ингибируя их пролиферацию, обуславливая эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, снижая активность воспалительных процессов путем влияния на секрецию цитокинов [50].

С другой стороны, при микробном метаболизме красного мяса, животных жиров и рафинированных углеводов образуются вещества, такие как жирные кислоты с разветвленной цепью, фенилуксусная кислота, производные фенола и крезола, обладающие выраженным провоспалительным потенциалом. Таким образом, наблюдается связь между рационом человека, составом микробиоты и развитием КРР [51, 52].

Являются ли обнаруженные изменения причиной или следствием развития злокачественных новообразований, до сих пор не ясно. Так, показано, что экспансия бактерий вида *F. nucleatum* прогрессивно возрастает по мере злокачественного перерождения аденоматозных полипов [53].

В исследовании A.D. Kostic и соавт. [47] выявлена способность *F. nucleatum* индуцировать экспрессию провоспалительных генов, ответственных за синтез простагландина S2, ИЛ-6 и ИЛ-8, ФНО-α и других. Воспалительные медиаторы, влияя на активацию транскрипционного ядерного фактора (NF-κB), способствуют канцерогенезу в толстой кишке [46].

Аналогичные процессы описаны для бактерий *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*, *B. vulgatus*, *E. coli*. Считается, что данные виды бактерий могут способствовать индукции воспаления и канцерогенеза в толстой кишке [54, 55].

Многие исследования демонстрируют связь факторов вирулентности бактерий с их канцерогенным потенциалом. Энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis* (ETBF) продуцируют токсин фрагилизин (*B. fragilis* toxin, BFT), активирующий NF-κB, что приводит к усилению клеточной пролиферации [56–58]. Роль энтеротоксигенных штаммов *B. fragilis* в развитии рака толстой кишки обнаружена в исследовании S. Wu и соавт.: у мышей, кишечник которых колонизирован *B. fragilis*, значительно чаще выявляли КРР и аденоматозные полипы, чем у мышей группы контроля [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день расшифрованы отдельные механизмы, благодаря которым микробиота кишки, возможно, участвует в патогенезе колоректального рака, воспалительных заболеваний кишечника, СД 2 типа и болезней печени. Однако требуются дополнительные данные, которые бы позволили использовать имеющиеся факты в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никонов Е.Л., Попова Е.Н., ред. Микробиота. М.: МедиаСфера; 2019. 256 с. [Nikonov E.L., Popova E.N., eds. Microbiota. M.: Media Sphera; 2019. 256 p. (in Russian)]
2. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 117(5): 13–50. [Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P. et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2015; 117(5): 13–50. (in Russian)]
3. Song H.J., Shim K.N., Jung S.A. et al. Antibiotic-associated diarrhea: candidate organisms other than *Clostridium difficile*. Korean J. Intern. Med. 2008; 23(1): 9–15. DOI: 10.3904/kjim.2008.23.1.9
4. Sorg J.A., Sonenshein A.L. Bile salts and glycine as cogerminants for *Clostridium difficile* spores. J. Bacteriol. 2008; 190(7): 2505–12. DOI: 10.1128/JB.01765-07

5. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N. Engl. J. Med. 2013; 368(5): 407–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037
6. Björnsson E., Cederborg A., Akvist A. et al. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis. Scand. J. Gastroenterol. 2005; 40(9): 1090–4. DOI: 10.1080/00365520510023288
7. Arab J.P., Martin-Mateos R.M., Shah V.H. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. Hepatol. Internat. 2018; 12(suppl.1): S24–33. DOI: 10.1007/s12072-017-9798-x
8. Nardone G., Rocco A. Probiotics: a potential target for the prevention and treatment of steatohepatitis. J. Clin. Gastroenterol. 2004; 38(6 suppl.): S121–2. DOI: 10.1097/01.mcg.0000128934.53920.1d
9. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. Digest. Liver Dis. 2011; 43(6): 431–8. DOI: 10.1016/j.dld.2010.10.015
10. Lakshmi C.P., Ghoshal U.C., Kumar S. et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver

- and extra hepatic portal venous obstruction. *Digest. Dis. Sci.* 2010; 55(4): 1142–8. DOI: 10.1007/s10620-009-0826-015
11. Gupta A., Dhiman R.K., Kumari S. et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 2010; 53(5): 849–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.017
 12. Chen Y., Yang F., Lu H. et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2011; 54(2): 562–72. DOI: 10.1002/hep.24423
 13. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013; 57(2): 601–9. DOI: 10.1002/hep.2609318
 14. Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009; 49(6): 1877–87. DOI: 10.1002/hep.22848
 15. Le Roy T., Llopis M., Lepage P. et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013; 62(12): 1787–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-30381620
 16. Baohong W., Mingfei Y., Longxian L. et al. The human microbiota in health and disease. *Engineering.* 2017; 3(1): 71–82. DOI: 10.1016/J.ENG.2017.01.008
 17. Woodhouse C.A., Patel V.C., Singanayagam A. et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47(2): 192–202. DOI: 10.1111/apt.14397
 18. Tremaroli V., Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012; 489(7415): 242–9. DOI: 10.1038/nature11552
 19. de Vos W.M., Nieuwdorp M. Genomics: a gut prediction. *Nature.* 2013; 498(7452): 48–9. DOI: 10.1038/nature1225124
 20. Delzenne N.M., Cani P.D. Implication de la flore intestinale dans le métabolisme énergétique. *Med. Sci.* 2008; 24(5): 505–10. DOI: 10.1051/medsci/2008245505
 21. Wahlström A., Sayin S.I., Marschall H.U. et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016; 24(1): 41–50. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005
 22. Camilleri M. Peripheral mechanisms in appetite regulation. *Gastroenterology.* 2015; 148(6): 1219–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.016
 23. Carvalho B.M., Saad M.J. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 986734. DOI: 10.1155/2013/986734
 24. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004; 101(44): 15718–23. DOI: 10.1073/pnas.040707610129
 25. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027–31. DOI: 10.1038/nature05414
 26. Burcelin R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. *Mol. Metab.* 2016; 5(9): 771–81. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.05.016
 27. Pedersen H.K., Gudmundsdottir V., Nielsen H.B. et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016; 535(7612): 376–81. DOI: 10.1038/nature18646
 28. Prideaux L., De Cruz P., Ng S.C. et al. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflam. Bowel Dis.* 2012; 18(7): 1340–55. DOI: 10.1002/ibd.21903
 29. Shamoony M., Martin N.M., O'Brien C.L. Recent advances in gut microbiota mediated therapeutic targets in inflammatory bowel diseases: emerging modalities for future pharmacological implications. *Pharmacol. Res.* 2019; 148: 104344. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.10434434
 30. Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105(12): 2687–92. DOI: 10.1038/ajg.2010.398
 31. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology.* 2014; 146(6): 1489–99. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.00936
 32. Kho Z.Y., Lal S.K. The human gut microbiome — a potential controller of wellness and disease. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835
 33. Telesford K.M., Yan W., Ochoa-Reparaz J. et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39(+)Foxp3(+) T cells and Treg function. *Gut Microbes.* 2015; 6(4): 234–42. DOI: 10.1080/19490976.2015.1056973
 34. Sepehri S., Khafipour E., Bernstein C.N. et al. Characterization of *Escherichia coli* isolated from gut biopsies of newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Inflam. Bowel Dis.* 2011; 17(7): 1451–63. DOI: 10.1002/ibd.2150939
 35. Strauss J., Kaplan G.G., Beck P.L. et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflam. Bowel Dis.* 2011; 17(9): 1971–8. DOI: 10.1002/ibd.21606
 36. Nishida A., Inoue R., Inatomi O. et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018; 11(1): 1–10. DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5
 37. Devkota S., Wang Y., Musch M.W. et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature.* 2012; 487(7405): 104–8. DOI: 10.1038/nature11225
 38. Gonzalez-Correa C.A., Mulett-Vasquez E., Miranda D.A. et al. The colon revisited or the key to wellness, health and disease. *Med. Hypotheses.* 2017; 108: 133–43. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.07.032
 39. Hassan E., Baldridge M.T. Norovirus encounters in the gut: multifaceted interactions and disease outcomes. *Mucosal Immunol.* 2019; 12(6): 1259–67. DOI: 10.1038/s41385-019-0199-4
 40. Lavelle A., Hill C. Gut microbiome in health and disease: emerging diagnostic opportunities. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2019; 48(2): 221–35. DOI: 10.1016/j.gtc.2019.02.003
 41. Ott S.J., Kuhbacher T., Musfeldt M. et al. Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43(7): 831–41. DOI: 10.1080/00365520801935434
 42. Tlaskalova-Hogenova H., Vannucci L., Klimesova K. et al. Microbiome and colorectal carcinoma: insights from germ-free and conventional animal models. *Cancer J.* 2014; 20(3): 217–24. DOI: 10.1097/PP0.000000000000052
 43. Grivennikov S.I., Wang K., Mucida D. et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature.* 2012; 491(7423): 254–8. DOI: 10.1038/nature11465
 44. Zackular J.P., Baxter N.T., Iverson K.D. et al. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *MBio.* 2013; 4(6): e00692–13. DOI: 10.1128/mBio.00692-13
 45. Sanapareddy N., Legge R.M., Jovov B. et al. Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J.* 2012; 6(10): 1858–68. DOI: 10.1038/ismej.2012.43
 46. Багиров Н.С., Петухов И.Н., Дмитриев Н.В. и др. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. *Злокачественные опухоли.* 2018; 8(3s1): 56–69. [Bagirov N.S., Petukhov I.N., Dmitriev N.V. et al. Microbiome and cancer: is there a link? Literature review. *Malignant Tumours.* 2018; 8(3s1): 56–69. (in Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69
 47. Kostic A.D., Chun E., Robertson L. et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe.* 2013; 14(2): 207–15. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.00752
 48. Castellari M., Warren R.L., Freeman J.D. et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012; 22(2): 299–306. DOI: 10.1101/gr.126516.111
 49. Howe G.R., Benito E., Castelleto R. et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J. Nat. Cancer Institute.* 1992; 84(24): 1887–96. DOI: 10.1093/jnci/84.24.1887
 50. Clausen M.R., Bonnén H., Mortensen P.B. Colonic fermentation of dietary fibre to short chain fatty acids in patients with adenomatous polyps and colonic cancer. *Gut.* 1991; 32(8): 923–8. DOI: 10.1136/gut.32.8.923
 51. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12(10): 661–72. DOI: 10.1038/nrmicro3344
 52. Chang P.V., Hao L., Offermans S. et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014; 111(6): 2247–52. DOI: 10.1073/pnas.1322269111
 53. Keku T.O., McCoy A.N., Azcarate-Peril A.M. *Fusobacterium* spp. and colorectal cancer: cause or consequence? *Trends Microbiol.* 2013; 21(10): 506–8. DOI: 10.1016/j.tim.2013.08.004
 54. Feng Q., Liang S., Jia H. et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat. Communications.* 2015; 6: 6528. DOI: 10.1038/ncomms7528
 55. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe.* 2013; 14(2): 195–206. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012
 56. Sokol S.Y. Wnt signaling and dorso-ventral axis specification in vertebrates. *Curr. Opin. Genet. Develop.* 1999; 9(4): 405–10. DOI: 10.1016/S0959-437X(99)80061-6
 57. Sears C.L. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22(2): 349–69. DOI: 10.1128/CMR.00053-08
 58. Shiryayev S.A., Remacle A.G., Chernov A.V. et al. Substrate cleavage profiling suggests a distinct function of *Bacteroides fragilis* metalloproteinases (fratrysin and metalloproteinase II) at the microbiome-inflammation-cancer interface. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(48): 34956–67. DOI: 10.1074/jbc.M113.516153
 59. Wu S., Rhee K.J., Albesiano E. et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat. Med.* 2009; 15(9): 1016–22. DOI: 10.1038/nm.2015

Поступила / Received: 10.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.01.2021