

Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан

Омский государственный медицинский университет,
Омск, Российская Федерация

Модуляция интестинального микробиома в формировании язвенного колита

Целью подготовки обзора является обобщение имеющейся информации о влиянии факторов окружающей среды и микробиома кишечника на возникновение и развитие язвенного колита, роли продуктов метаболизма бактерий в патогенезе этого заболевания. Изучив литературные источники, мы пришли к выводу, что образ жизни в эпоху постиндустриального общества оказывает существенное влияние на микробный пейзаж кишечника и приводит к изменению его разнообразия у больных, страдающих язвенным колитом, в частности к уменьшению числа резидентной флоры с противовоспалительной активностью, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты, и увеличению числа условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Внутри филумов *Firmicutes* и *Proteobacteria* изменяется пропорциональное соотношение. Совокупность факторов агрессии (нарушения состава кишечного микробиома, наличия агрессивных кишечных метаболитов) приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки, снижается ее барьерная функция. Через дефекты слизистой оболочки в более глубокие слои стенки кишки могут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые затем стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций.

Ключевые слова: язвенный колит, микробиота, факторы окружающей среды

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А. Модуляция интестинального микробиома в формировании язвенного колита. Вестник РАМН. 2020;75(6):577–584. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1238>

Введение

В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости язвенным колитом (ЯК) [1]. Патофизиология этого заболевания включает генетическую предрасположенность, дефекты эпителиального барьера, нарушение регуляции иммунных реакций, микробный дисбиоз, факторы окружающей среды и образ жизни [2]. Цель данного обзора — обобщение имеющейся информации о влиянии факторов окружающей среды и микробиоты кишечника на возникновение и развитие ЯК, роли продуктов метаболизма бактерий в патогенезе этого заболевания. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar по следующим ключевым словам: язвенный колит, микробиота толстой кишки, барьерная функция желудочно-кишечного тракта.

Язвенный колит: эпидемиология и предрасполагающие факторы образа жизни

577

Показатели заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), полученные организацией The Global Burden of Disease в результате комплексных региональных и глобальных медицинских статистических исследований и опубликованные в авторитетном журнале The Lancet в 2019 г., демонстрируют, что число больных ВЗК в период с 1990 по 2017 г. увеличилось с 3,7 млн до более 6,8 млн. Так как пациенты, страдающие ЯК, нуждаются в пожизненной терапии, большая часть экономических расходов приходится на лечение. Наиболее высокие показатели заболеваемости ВЗК наблюдаются в Северной Америке, где их распространенность колеблется от 252 до 439 случаев на 100 тыс. населения [3]. Регистрация высокой заболеваемости ВЗК в экономически развитых странах объясняется совокупностью факторов:

G.R. Bikbavova, M.A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Modulation of Intestinal Microbiome in the Formation and Progression of Ulcerative Colitis

In recent decades, an increase in the incidence of ulcerative colitis has been observed throughout the world. The purpose of this review is to generalize the available information on the influence of environmental factors and intestinal microbiome on the occurrence and development of ulcerative colitis, the role of bacteria metabolism products in the pathogenesis of the disease. Studied literature, we came to the conclusion that lifestyle in the era of post-industrial society has a significant impact on the microbial composition of the intestine and leads to changes in its diversity in patients suffering from ulcerative colitis. The changes include a decrease in the number of residential flora with anti-inflammatory activity, which synthesize short-chain fatty acids, and an increase in the number of potentially pathogenic and pathogenic microorganisms. Within the phylums *Firmicutes* and *Proteobacteria*, the proportional ratio changes. The combination of aggression factors (deterioration of the intestinal microbiome composition, the presence of aggressive intestinal metabolites) leads to intestinal mucosa permeability disfunction, impairing its barrier function. Food and bacterial agents can penetrate deeper layers of the intestinal wall through mucosal defects, which then stimulate the development of inflammatory and immune responses.

Keywords: ulcerative colitis, microbiome, environmental factors

For citation: Bikbavova GR, Livzan MA. Modulation of Intestinal Microbiome in the Formation and Progression of Ulcerative Colitis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(6):577–584. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1238>

улучшением социально-экономических и санитарных условий окружающей среды в современном обществе, изменениями в рационе питания, доступностью проведения эндоскопического исследования, уровнем осведомленности как пациентов, так и врачей о данной нозологии [4]. Эпидемиологические исследования демонстрируют рост заболеваемости ЯК в регионах с ранее низким ее уровнем, таких как страны Азии, Южной Америки, где постепенно укореняется западный образ жизни и питания [5, 6].

Очевидно, что в современном обществе увеличение количества больных ЯК происходит параллельно с изменением образа жизни [7] и основных подходов к питанию, когда широко используются полуфабрикаты, высококалорийная пища, модификаторы вкуса, животные белки, сахар и рафинированные углеводы, искусственные подсластители [8]. Общая концепция связи ЯК с питанием основана на данных эпидемиологических исследований и обозначается как «вестернизация» диеты [5]. Хотя попытки определить специфические продукты, употребление которых однозначно приводит к развитию ЯК, не увенчались успехом, перспективна комплексная оценка влияния рациона питания на возникновение различных заболеваний вообще и ЯК в частности.

Помимо влияния рациона питания существенную роль в возникновении ЯК играют и другие причины: физиологические, географические, гигиенические, факторы окружающей среды, поведенческие факторы и стресс, а также генетическая предрасположенность. Как внешний фактор риска, способствующий возникновению ВЗК, рассматривается также прием некоторых лекарственных препаратов (изотретиноина, нестероидных противовоспалительных средств, оральных контрацептивов, антибиотиков) [9–12]. Предполагается, что в северных широтах к повышению заболеваемости ВЗК приводят пониженное воздействие ультрафиолетового излучения (оно способствует уменьшению уровня активного витамина D), гиподинамия, редкое пребывание на свежем воздухе как следствие современного образа жизни [13]. Относительно поведенческих и физиологических факторов известно, что аппендэктомия в молодом возрасте оказывает профилактический эффект в отношении развития ЯК, а бывшие курильщики имеют больший шанс заболеть ЯК [14]. Существует гипотеза, объясняющая рост распространенности аутоиммунной патологии в целом и ЯК в частности, суть которой состоит в том, что в современном обществе уменьшается контакт с микробными антигенами за счет улучшения санитарного состояния окружающей среды, широкого использования антибактериальных препаратов и детергентов [15]. Обсуждается роль искусственного вскармливания в возникновении ЯК [14]. Стресс также играет важную роль в патогенезе ЯК: предполагается, что он может инициировать или вызывать новую атаку ВЗК и являться потенциальным триггером ЯК [16, 17].

Взаимодействие центральной нервной системы (ЦНС) и микробиоты привело к появлению нового термина «ось микробиота–кишка–мозг». Этот термин относится к системе двусторонней связи, которая позволяет кишечным микробам влиять на ЦНС, а ЦНС — модулировать функции кишечника. Доказательством этой связи являются многочисленные исследования, которые показали, что стрессовые события в жизни человека могут изменить состав микробиоты кишечника [18]. Острый или хронический стресс усиливает проницаемость кишечника, ослабляет плотные межклеточные контакты и увеличивает транслокацию бактерий в кишечную стенку. Избыточная

микробная нагрузка приводит к чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов и неадекватной реакции иммунной системы [19].

Изучение причин, факторов и механизмов возникновения ЯК невозможно без выяснения роли генетических факторов. На сегодняшний день известно более 200 генных локусов, ассоциированных с ВЗК [20], которые модулируют барьерную функцию слизистой оболочки толстой кишки и иммунный ответ хозяина. Метаанализ 21 исследования с участием 86 824 больных ЯК [21], проведенный в Университете Дж. Хопкинса, указывает на то, что 12% больных ЯК имеютотягощенный наследственный анамнез по ВЗК. Однако генетическая предрасположенность без воздействия факторов окружающей среды не является достаточной для дебюта ЯК [22].

Существует точка зрения, что совокупность различных факторов образа жизни оказывает существенное влияние на микробиоту кишечника (рис. 1) и приводит к ее изменению при ЯК. Важная характеристика кишечной микробиоты — ее индивидуальная изменчивость, обусловленная генетической предрасположенностью.

Современные представления о составе и функции микробиоты кишечника

Лауреат Нобелевской премии J. Lederberg предложил термин «микробиом» для обозначения всего коллективного генома микробиоты. Микробиота — термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем. Микробиота кишечника находится в симбиозе со своим хозяином, состоит из более 100 трлн микробов и содержит как минимум в 150 раз больше генов, чем геном человека [23]. Путем метагеномного секвенирования микробиома кишечника методом «shotgun-sequencing» (метод «дробовика») обнаружено 1952 неклассифицированных вида бактерий в дополнение к 553 видам, ранее культивируемым из кишечника человека [24].

За последние столетия состав кишечной микробиоты претерпел существенные изменения. Становление микробиоты человечества связано с развитием сельского хозяйства (употреблением молока и кисломолочных продуктов, круп, хлеба), урбанизацией, увеличением численности и плотности населения и, как следствие, ростом инфекционной патологии. Потребность в эффективных методах обеззараживания воды, централизованном водоснабжении отразилась на составе микробного пейзажа человека [25]. Другим значимым периодом, который повлиял на качественный и количественный состав микробиоты кишечника, стала промышленная революция — изменение подходов к питанию, быстрая ликвидация бактерий с помощью антибиотиков и современных средств гигиены [26]. Кроме того, в эпоху постиндустриального общества значимыми факторами качества жизни современного человека стало длительное пребывание в помещениях и, соответственно, недостаток витамина D [27], малоподвижный образ жизни также вносит свой вклад в увеличение распространенности иммуноопосредованных заболеваний. Очевидно, что указанные факторы влияют на микробиоту, которая, в свою очередь, сказывается на функции иммунной системы, что приводит к росту аутоиммунных заболеваний.

Микробиом различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отличается качественным и количественным разнообразием: желудок содержит около

10^1 микробных клеток на грамм содержимого, 12-перстная кишка — около 10^3 клеток, тощая кишка — 10^4 клеток, подвздошная и ободочная кишки — соответственно 10^7 и 10^{12} микробных клеток на грамм содержимого [28]. Количество бактерий увеличивается от проксимального отдела ЖКТ к дистальному. Примечательно, что толстая кишка содержит 70% всех микроорганизмов экосистемы человека. Преобладающими микроорганизмами являются облигатные анаэробы, их содержание в этом отделе пищеварительного тракта превышает количество аэробов в 1000 раз [29]. Разнообразие бактерий выше в содержимом просвета кишечника, чем в слое пристеночной слизи [30], за счет факультативной микробиоты (случайной, добавочной), поступающей с пищей, количество ее изменяется даже в течение суток. Вместе с организмом хозяина микробное кишечное сообщество образует своего рода «суперорганизм», выполняющий множество функций. Состав кишечной микрофлоры у каждого человека стабилен, индивидуален и адаптирован именно к его потребностям.

Функции микробиоты кишечника заключаются в синтезе симбиотическими бактериями ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, синтезе витаминов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), антимикробных веществ, гормонов, аминокислот, а также в иммуномодуляции, детоксикации, усилении активности пищеварительных ферментов и эвакуаторной функции ЖКТ [31]. Нарушение физиологической микробиоты кишечника может оказывать негативное действие на общее состояние макроорганизма: активизируются медиаторы воспаления, увеличивается проницаемость клеточных мембран, усиливаются аллергические проявления, мутагенная и канцерогенная активность, развиваются другие патологические состояния [32].

Микробиота толстой кишки находится в непосредственном контакте с апикальной мембраной колоноцитов и формирует в слизистом слое микроколонию, разнообразие которых зависит от состава химуса. Важнейшая роль микробиоты кишечника заключается в расщеплении компонентов пищи, метаболизм которых не может выполнить макроорганизм (к таким компонентам относятся, например, ксилотриозы, ксилотриозы, расщепляющиеся с участием ферментов рода *Bacteroides*). Фруктоолигосахариды и олигосахариды метаболизируются ферментами бактерий рода *Lactobacillus*

и *Bifidobacterium*. Пищевые волокна, сахара и белки, которые не перевариваются ферментами макроорганизма в тонкой кишке, ферментируются микробиотой. Основными продуктами ферментации пищевых волокон являются КЦЖК — ацетат, пропионат, бутират [33]. КЦЖК принимают участие в регуляции перистальтики кишечника, контроле реакций воспаления, поддержании уровня глюкозы, усиливают кровообращение стенки кишки, кроме того, они обладают антиканцерогенным действием. Бутират имеет противовоспалительный эффект посредством ингибирования активности NF-κB и увеличивает митохондриальную активность. Физиологические эффекты КЦЖК связаны с взаимодействием их с рецепторами, ассоциированными с G-белками. К ним относятся рецепторы GPR41, GPR43 и GPR109A, экспонируемые на иммунокомпетентных клетках, колоноцитах и адипоцитах [34]. Бутират активирует рецептор GPR109A и подавляет воспалительный процесс в толстой кишке, ацетат и пропионат активируют рецептор клеточной поверхности GPR43 и вызывают хемотаксис нейтрофилов [35].

На основании молекулярного анализа методом секвенирования 16S рРНК известно, что у взрослых микрофлора толстой кишки представлена четырьмя известными типами бактерий (табл. 1) — *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* [28, 36].

По данным исследования Human Microbiome Project (HMP) и Metagenomics of Human Intestinal Tract (Meta-HIT), у взрослых кишечная микробиота представлена двумя преобладающими типами бактерий — *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [37, 38]. Выделены три основных энтеротипа: это устойчивые кластеры на основе микробного состава в образцах из кишечника человека, которые определяются преобладанием какого-либо рода бактерий [39]. В энтеротипе-1 преобладает род *Bacteroides*, в энтеротипе-2 — *Prevotella*, в энтеротипе-3 — *Ruminococcus*. Энтеротип-1 с высоким содержанием *Bacteroides* и низким содержанием *Prevotella* обнаружен у людей, находящихся на длительной западной диете с высоким содержанием животного белка и насыщенных жиров. Энтеротип-2 характеризуется высоким содержанием *Prevotella*, низким содержанием *Bacteroides* и связан с растительной диетой, богатой клетчаткой, простыми сахарами и растительными соединениями, в то время как энтеротип-3 был обнаружен с немного более высокой популяцией рода *Ruminococcus* в пределах типа *Firmicutes* [40].

Таблица 1. Основные типы и роды микроорганизмов, составляющих микробиоту кишечника человека

Тип	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Proteobacteria</i>
Род	<i>Bacillus</i> <i>Acetobacter</i> <i>Clostridium</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Roseburia</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Heliobacterium</i> <i>Heliospirillum</i> <i>Leuconostoc</i> <i>Mycoplasma</i> <i>Spiroplasma</i> <i>Sporomusa</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Alistipes</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Chlorobium</i> <i>Flavobacterium</i> <i>Chlamidia</i> <i>Prostheco bacter</i> <i>Verrucomicrobium</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Arthrobacter</i> <i>Micrococcus</i> <i>Francia</i> <i>Mycobacterium</i>	<i>Enterobacteraceae</i> <i>Escherichia</i> <i>Shigella</i> <i>Salmonella</i> <i>Escherichia</i> <i>Desulfovibrio</i> <i>Klebsiella</i> <i>Moraxella</i>

Известное исследование, проведенное в 2010 г. С. De Filippo et al., продемонстрировало существенные различия в микробиоте кишечника у детей, живущих в сельских общинах центральной части Западной Африки (государство Буркина-Фасо), по сравнению с детьми, живущими в Европе. Кишечная микробиота африканских детей была богата *Bacteroides* и бедна *Firmicutes* и *Enterobacteraceae*, в то время как у европейских детей результаты были совершенно противоположными [41]. Авторы предположили, что эти данные связаны с радикально отличающимися диетическими привычками: в Африке преобладает диета с высоким содержанием пищевых волокон, а в Европе — традиционная западная диета.

Микробиота кишечника и язвенный колит

Патогенетические механизмы влияния западной диеты на возникновение ЯК остаются неизвестными, предполагают прямое воздействие на состав микробиоты толстой кишки и косвенное — через продукцию микробных метаболитов, изменение локального иммунного ответа и нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки [42]. Безусловно, «западный стиль» питания оказывает существенное влияние на внутривидовое качественное и количественное разнообразие микробиома кишечника [43]. В исследовании нескольких поколений азиатских эмигрантов в США было продемонстрировано, что эмиграция в Соединенные Штаты приводит к уменьшению микробного видового разнообразия микробиоценоза кишечника. Внутри типа *Bacteroidetes* бактериальные штаммы рода *Prevotella*, чьи ферменты разрушают растительное волокно, вытесняются штаммами рода *Bacteroides* в зависимости от срока проживания в США: отношение *Bacteroides* к *Prevotella* увеличилось в 10 раз, коррелируя с годами, проведенными в США [44].

Постоянный непосредственный контакт слизистой оболочки ЖКТ с микробными и пищевыми антигенами привел к формированию механизмов его защиты от патогенных микроорганизмов, комменсалов и продуктов их метаболизма. Барьерная функция кишечника обеспечивается комплексом, сочетающим слизистый, эпителиальный и иммунный (врожденный и адаптивный) барьеры. Слизистая часть барьера толстой кишки представлена двойным слоем. Толстокишечная слизь содержит в более жидком наружном слое большее количество бактерий, чем в более плотном внутреннем слое слизи. Пристеночный слой слизи содержит секреторные иммуноглобулины А, антибактериальные субстанции (дефензины, лизоцим и рибонуклеазы). Энтероциты связаны между собой межклеточными контактами, представленными белками катенинами, окклюдинами, клаудинами. Пропускная способность плотных контактов зависит от состояния белков, преимущественно клаудинов [45]. М-клетки, которые также входят в состав эпителия, из просвета полости захватывают микроорганизмы и представляют их дендритным клеткам, которые распознают поглощенное, и далее формируется иммунный ответ [32].

При ВЗК под влиянием комплекса факторов (генетических, микробных, диетических, психологических) развивается дисфункция кишечного барьера. Повышение его проницаемости способствует транслокации микроорганизмов и продуктов микробного происхождения в слизистый слой и эпителий кишечника, что приводит к активации иммунного ответа.

Существует точка зрения [46, 47], что весь микробный состав кишечника можно условно разделить на две группы — микроорганизмы с противо- и провоспалительной активностью. Грань между ними нечеткая, «полезными» традиционно считаются представители комменсальной (живущей в тесной связи с организмом, не причиняя при этом вреда) микрофлоры, а «вредными» — условно-патогенные и патогенные микроорганизмы. Гены «полезных» резидентных микроорганизмов включены в генофонд хозяина [48], однако при определенных условиях обычно безвредные бактерии преодолевают защиту хозяина, проникают через анатомические барьеры и становятся патогенными.

У больных ВЗК, с одной стороны, уменьшается доля микроорганизмов с противовоспалительной активностью, таких как *Firmicutes* (*Faecalibacterium* и *Roseburia*), особенно бутират-продуцирующих бактерий, и *Bacteroides*, а с другой — увеличивается доля провоспалительных бактерий, называемых патобионтами, к которым относится большое количество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов типа *Proteobacteria*. Кроме того, при ВЗК общее количество микроорганизмов возрастает, но их разнообразие, напротив, уменьшается. В острую фазу ВЗК изменяется кишечная проницаемость и комменсальные бактерии и микробные антигены перемещаются из просвета кишки в подслизистую оболочку, вызывая местное и системное воспаление, активацию иммунных клеток, которые, в свою очередь, высвобождают многочисленные провоспалительные цитокины [49].

Значительное обогащение микрофлоры за счет бактерий рода *Ruminococcus* ассоциируется с регионами с высокой распространенностью ВЗК [50]. Было обнаружено, что *Ruminococcus gnavus*, распространенный кишечный микроб, содержание которого значительно увеличивается при ВЗК, выделяет уникальный олигосахарид L-рамнозы, индуцирующий образование основного провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) [51].

Существует гипотеза возникновения ЯК в результате избыточного воздействия сероводорода на слизистую оболочку толстой кишки, однако эта гипотеза осложняется тем фактом, что в низких концентрациях сероводород оказывает противовоспалительное действие [52]. Ученые пришли к выводу, что гипотезу о «токсине сероводорода» целесообразно рассматривать в зависимости не только от его концентрации, но и от толерантности организма к его определенной концентрации, когда при повышении порогового значения происходит повреждение слизистой оболочки толстой кишки [53]. Диета с высоким содержанием животного белка приводит к избыточному образованию серы, что влияет не только на состав кишечной микробиоты, но и косвенно — на снижение образования муцина. При избыточном употреблении красного мяса сульфатредуцирующие бактерии *Desulfovibrio* выделяют H₂S, который хотя и не повреждает ДНК, но непосредственно влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки [54].

Некоторые исследователи связывают увеличение численности групп микроорганизмов с провоспалительной активностью с генетическими особенностями организма хозяина (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*). Поступающие с пищей углеводы, белки, жиры, сахара также модулируют уровень патобионтов и комменсальной микрофлоры (диета с высоким содержанием жира и/или белка — *Bilophila wadsworthia*, *Desulfovibrio spp.*, *Desulfuromonas spp.*, *Erysipelotrichaceae*,

Bacteroides fragilis), а также защитных микробных метаболитов, например КЦЖК [55]. Было продемонстрировано, что ксенобиотики, относящиеся к чужеродным химическим веществам, также могут изменять кишечную микробиоту [56].

Ученые уделяют внимание и функциональным возможностям микробиоты, поскольку «что они делают» представляется не менее важным, чем «кто они такие». Сравнение фекальной и пристеночной микробиоты у пациентов с ВЗК и здоровых добровольцев методом пиросеквенирования гена 16SpPНК показало, что микробная функция у больных ВЗК страдает больше, чем состав микробов: изменения коснулись 12% метаболических путей по сравнению с 2% родов микроорганизмов. Значимо изменилась представленность метаболических путей окислительного стресса, углеводного обмена, биосинтеза аминокислот, транспорта и поглощения нутриентов [57]. Изменения кишечного микробиоценоза могут быть как причиной ВЗК, так и его следствием и усугублять воспаление [58].

Существенное влияние на микробиоту кишечника оказывает сахар. Родина сахара — Индия, где его производили из сахарного тростника еще за 3 тыс. лет до н.э. В Европу сахар привезли римляне. До этого источником сахара был мед, доступный в очень ограниченных количествах и только в определенное время года. До промышленной революции среднегодовое потребление сахара в США составляло 6,8 кг на человека в год, в то время как в 1970 г. оно превышало 55 кг, а в 2000 г. — 69 кг [59]. В исследовании на мышах, проведенном в Канаде, продемонстрировано, что двухдневное высокое содержание сахара в диете изменяет микробный состав кишечника главным образом за счет снижения *Lachnospiraceae* и других микробов, продуцирующих КЦЖК, а также приводит к уменьшению микробного разнообразия, повышению уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α и IL-1β), увеличению кишечной проницаемости и отсутствию способности к восстановлению поврежденной слизистой оболочки толстой кишки [60].

Описано участие дыхательной цепи переноса электронов (электрон-транспортная цепь, ЭТЦ) трансмембранными белками — переносчиками электронов, необходимых для поддержания энергетического баланса. ЭТЦ переносит электроны и протоны в акцепторы электронов. В случае аэробного дыхания акцептором является молекулярный кислород, в случае анаэробного дыхания акцептором могут быть нитраты, нитриты, сера, сульфаты, углекислый газ и т.д. При ВЗК дыхательные акцепторы электронов, образующиеся в результате воспаления, становятся стрессорами для окружающих тканей и являются субстратом для поддержания роста условно-патогенной микрофлоры, что приводит к окислительному стрессу как для макроорганизма, так и для микробиома кишечника в виде уменьшения разнообразия нормальной микрофлоры и пролиферации факультативных анаэробных бактерий *Enterobacter* и *Escherichia* [61].

Для описания изменений микробиоценоза при различных нозологиях D. Gonze et al. предложили «принцип Анны Карениной»: «Все здоровые микробиомы похожи друг на друга, каждый дисбиотический микробиом дисбиотичен по-своему» [62]. По нашему мнению, это актуально и для ЯК. В основе этого принципа лежат общие и динамические (временные) различия микробиоты кишечника, которые более выражены у пациентов, страдающих ЯК, чем у здоровых людей. Дисбиоз микрофлоры при ЯК имеет свои особенности. Знание его поможет в будущем улучшить дифференциальную диагностику заболеваний кишечника при помощи специфического «микробного отпечатка» и изменить подходы к профилактике и лечению.

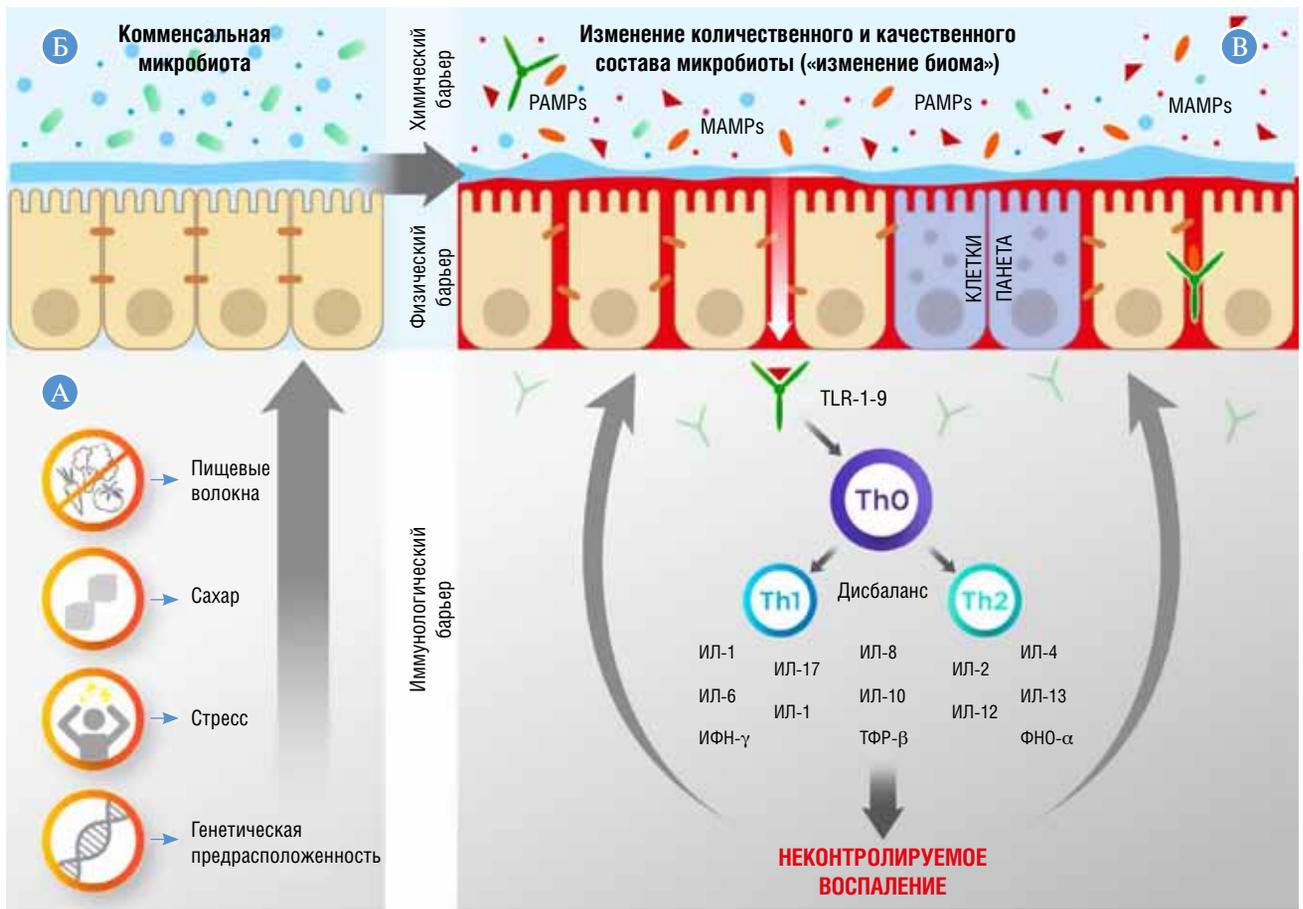
Заключение

Образ жизни в эпоху постиндустриального общества у людей с генетической предрасположенностью оказывает существенное влияние на микробиоту кишечника (рис. 1) и приводит к ее изменению при ВЗК, уменьше-



Рис. 1. Теория «истощения биома»

На качественный и количественный состав кишечной микрофлоры влияют различные факторы: использование антибактериальных препаратов, вид вскармливания в младенчестве, современные санитарные технологии, особенности питания, хронический стресс, малоподвижный образ жизни, дефицит витамина D, изменение циркадных ритмов. У людей с генетической предрасположенностью происходят нарушение иммунорегуляции и активация иммунного ответа к антигенам собственной кишечной микрофлоры под влиянием вышеуказанных факторов окружающей среды и образа жизни.



582

Рис. 2. Упрощенная схема этапов повреждения слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите

В норме барьерная функция кишечника (Б) определяется состоянием плотных контактов эпителия, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий. При ЯК комбинация генетических факторов и определенных факторов окружающей среды (А), обуславливающих повреждение структуры микробиоты кишечника и нарушение проницаемости слизистой оболочки кишки, влечет ухудшение барьерной функции кишечника (В). Первая линия иммунной защиты направлена на недопущение проникновения антигенов в слизистую оболочку и элиминацию чужеродных антигенов с последующей активацией антигенспецифического иммунного ответа. Врожденный иммунитет обеспечивает ответ через распознавание патоген- и микроб-ассоциированных молекулярных структур (РАМР, МАМР) и приводит к активации приобретенного иммунитета. Двумя главными системами паттерн-распознающих рецепторов являются Толл-подобные рецепторы (TLR) и молекулы NOD. При ВЗК в толстой кишке обнаруживаются клетки Панета как следствие повышенной потребности в противомикробной защите. В норме эти клетки присутствуют только в тонкой кишке. После презентации антигенов Т-хелперам и макрофагам происходит трансформация наивных Т-хелперов (Th0) в Т-хелперы первого и второго типа (Th1, Th2). Трансформация в Th1 сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов, дифференцировка в Th2 способствует выработке противовоспалительных цитокинов. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о значимости дисрегуляции иммунного ответа на эндогенные бактерии желудочно-кишечного тракта.

нию числа резидентной флоры, увеличению количества условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Эта концепция получила название «теория истощения биома» при ЯК (рис. 2). Изучив литературные источники, мы пришли к выводу, что у больных ЯК отмечается снижение диверсификации кишечной микробиоты: уменьшение доли противовоспалительных микроорганизмов, синтезирующих КЦЖК, таких как *Firmicutes*, и увеличение доли «патобионтов», к которым относится тип *Proteobacteria*. Внутри филума *Firmicutes* изменяется пропорциональное соотношение: снижение *Roseburia* и *Faecalibacterium* семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, повышение содержания *Ruminococcus gnavus*. Внутри филума *Proteobacteria* отмечается увеличение содержания факультативных анаэробов *Enterobacteraceae*, *Escherichia coli*, а также сульфатредуцирующих бактерий *Desulfovibrio* и, как следствие, избыточное количество сероводорода, что негативно влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки.

Совокупность факторов агрессии — нарушение состава кишечного микробиома, наличие агрессивных кишечных метаболитов — приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки, снижению ее барьерной функции, которая в норме определяется состоянием плотных межклеточных контактов за счет клаудинов, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий. По причине дефектов слизистой оболочки в более глубокие слои стенки кишки могут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые затем стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций [63]. При ЯК воспаление опосредовано клетками Th1, Th2 и Th17 с участием ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-33, ФНО-α (Th2) и ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 (Th17) [64].

Таким образом, в связи с растущими показателями заболеваемости ЯК во всем мире необходимо дальнейшее изучение этиологии и патогенеза этого заболевания для создания эффективных методов профилактики и возможности таргетной терапии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Публикация подготовлена ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России за счет финансирования по гранту Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 г.) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

ЛИТЕРАТУРА

- Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin. Proc.* 2019;94(1):155–165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756–1770. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32126-2)
- The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet. Gastroenterology & Hepatology.* 2020;5(1):17–30. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
- Shouval DS, Rufo PA. The role of environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: a review. *JAMA Pediatr.* 2017;171:999–1005. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2571>
- Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):313–321. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>
- Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(3):363–372. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.04.003>
- Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(12):720–727. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.150>
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., и др. Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита // *Архив внутренней медицины.* — 2019. — № 3. — С. 188–194. [Bikbavova GR, Livzan MA, Sovalkin VI, et al. Modern lifestyle and its impact on the ulcerative colitis incidence. *Archiv Vnutrennei Medicini.* 2019;(3):188–194. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-3-188-193>
- Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):255–263. doi: <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.966753>
- Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2394–2400. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x>
- Hviid A, Svansson H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011;60(1):49–54. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.219683>
- Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(4):907–912. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.387>
- Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut.* 2012;61(12):1686–1692. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301574>
- Burke KE, Boumitri C, Ananthakrishnan AN. Modifiable environmental factors in inflammatory bowel disease. *Cur Gastroenterol Rep.* 2017;19(5):21. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0562-0>
- Sasaki M, Klapproth J-MA. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *J Signal Transduct.* 2012;2012:704953. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/704953>
- Galley JD, Nelson MC, Yu Z, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:189. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-189>
- Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., и др. Психологический стресс — фактор риска развития язвенного колита? // *Доказательная гастроэнтерология.* — 2019. — Т. 8. — № 2. — С. 37–42. [Bikbavova GR, Livzan MA, Sovalkin VI, et al. Is psychological stress a risk factor for ulcerative colitis? *Dokazatel'naya Gastroenterologia.* 2019;8(2):37–42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019802137>
- Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol.* 2019;25(5):552–566. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.552>
- Brzozowski B, Mazur-Bialy A, Pajdo R, et al. Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis. *Cur Neuropharmacol.* 2016;14(8):892–900. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160404124127>
- Uniken VW, Voskuil MD, Dijkstra G, et al. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol.* 2017;241(2):146–58. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4817>
- Childers RE, Eluri S, Vazquez C, et al. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Crohn's Colitis.* 2014;8(11):1480–1497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.05.008>
- Khalif I, Shapina M. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe: current status, challenges and needs. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(4):230–233. doi: <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000370>
- Ursell L, Haiser HJ, Van Treuren W, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterol.* 2014;146(6):1470–1476. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.001>
- Almeida A, Mitchell AL, Boland M, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature.* 2019;568(7753):499–504. doi: <https://doi.org/10.1099/acmi.ac2019.po0041>
- Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, et al. Infections and autoimmunity are friends or foes? *Trends Immunol.* 2009;30(8):409–414. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.05.005>
- Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child.* 1996;74(5):422–426. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.74.5.422>
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–281. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmra070553>
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859–904. doi: [10.1152/physrev.00045.2009](https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009)
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787–8803. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol.* 2005;11(8):1131–1140. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i8.1131>

31. Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet. Gut microbiome and epigenetics: Emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*. 2017;9(9):962. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9090962>
32. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. *Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Mazankova LN, Rybalchenko OV, Nikolaeva IV. *Microdisbiosis i endogennye infekcii: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow, GEOTAR-Media; 2018 (In Russ.)].
33. Andoh A. Physiological role of gut microbiota for maintaining human health. *Digestion*. 2016;93(3):176–181. doi: <https://doi.org/10.1159/000444066>
34. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
35. Kim S, Kim JH, Park BO, Kwak YS. Perspectives on the therapeutic potential of short-chain fatty acid receptors. *BMB Rep*. 2014;47(3):173–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>
36. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59–65. doi: <https://doi.org/10.1038/nature0882>
37. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. doi: <https://doi.org/10.1038/nature09944>
38. Arora T, Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med*. 2016;280(4):339–349. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12508>
39. Koren O, Knights D, Gonzalez A, et al. A Guide to Enterotypes across the Human Body: Meta-Analysis of Microbial Community Structures in Human Microbiome Datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002863>
40. Wu GD, Chen J, Homann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105–108. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
41. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14691–14696. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
42. Khalili H, Chan SSM, Lochhead P, et al. The role of diet in the aetio-pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018;15(9):525–535. doi: [10.1038/s41575-018-0022-9](https://doi.org/10.1038/s41575-018-0022-9)
43. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776–780. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aau5812>
44. Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, et al. US immigration westernizes the human gut microbiome. *Cell*. 2018;175(4):962–972. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.029>
45. Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции // *Consilium Medicum*. — 2018. — Т. 20. — № 12. — С. 99–104. [Vialov SS. Mucosal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):99–104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.12.180062>
46. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, et al. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res*. 2013;23(10):1704–1714. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.151803.112>
47. Kriss M, Hazleton KZ, Nusbacher NM, et al. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:34–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.003>
48. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(12):887–894. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2245>
49. De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13–27. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
50. Hall AB, Yassour M, Sauk J, et al. A novel Ruminococcus gnavus clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Med*. 2017;9(1):103. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0490-5>
51. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, et al. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn’s disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(26):12672–12677. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1904099116>
52. Yang G. Hydrogen sulfide in cell survival: A double-edged sword. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(1):33–47. doi: <https://doi.org/10.1586/ecp.10.131>
53. Barton LL, Ritz NL, Fauque GD, Lin H.C. Sulfur Cycling and the Intestinal Microbiome. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2241–2257. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4689-5>
54. Anantharaman K, Hausmann B, Jungbluth SP, et al. Expanded diversity of microbial groups that shape the dissimilatory sulfur cycle. *ISME J*. 2018;12(7):1715–1728. doi: <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0078-0>
55. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest Res*. 2016;14(2):127–138. doi: <https://doi.org/10.5217/ir.2016.14.2.127>
56. Iszatt N, Janssen S, Lenters V, et al. Environmental toxicants in breast milk of Norwegian mothers and gut bacteria composition and metabolites in their infants at 1 month. *Microbiome*. 2019;7(1):34. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0645-2>
57. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13(9):R79. doi: <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
58. Zeng MY, Inohara N, Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2017;10(1):18–26. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.75>
59. Food Availability (Per Capita) Data System (Table: Sugar and sweeteners) [updated 2019 Aug 26; cited 2019 May 6]. Available from: <https://www.ers.usda.gov/data-products/food-availability-per-capita-data-system>
60. Laffin M, Fedorak R, Zalasky A, et al. A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):12294. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48749-2>
61. Martinez-Medina M, Garcia-Gil LJ. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):213–227. doi: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.213>
62. Gonze D, Coyte KZ, Lahti L, Faust K. Microbial communities as dynamical systems. *Curr Opin Microbiol*. 2018;44:41–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.004>
63. Макейкина М.А., Ливзан М.А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита // *Практическая медицина*. — 2012. — Т. 9. — № 65. — С. 133–136. [Makeikina MA, Livzan MA. Genetic prognostic factors of course of nonspecific ulcerative colitis. *Prakticheskaya medicina*. 2012;9(65):133–136. (In Russ.)]
64. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):329–342. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3661>

584

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент [Galiya R. Bikbavova, MD, Associate Professor]; адрес: 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12 [address: 12 Lenina str., 644099, Omsk, Russia]; e-mail: galiya1976@mail.ru, SPIN-код: 6103-6690, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор [Maria A. Livzan, MD, Professor]; e-mail: mlivzan@yandex.ru, SPIN-код: 1961-4082, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>