



# Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника

А.И. Акиншина, Д.В. Смирнова, А.В. Загайнова, В.В. Макаров, С.М. Юдин

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель обзора литературы.** Рассмотреть основные методы коррекции микробиоты (антибиотикотерапия, назначение пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков и фекальная трансплантация) при воспалительных заболеваниях кишечника, а также проанализировать результаты клинических исследований данных методов.

**Основные положения.** Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой группу хронических заболеваний невыясненной этиологии. Ранее для определения состава микробиоты применяли в основном бактериологические методы, которые основывались на выделении чистой культуры бактерий. Однако такие методы не давали полной информации о составе микробиоты. В последние годы предпочтение отдают более точным и быстрым молекулярно-генетическим методам, что позволило более детально изучить не только ключевые механизмы воздействия микробиоты на кишечник при болезни Крона (БК) и язвенном колите (ЯК), но и влияние микробных метаболитов на их патогенез. В данном обзоре рассмотрены основные метаболиты микробиоты и их роль в регуляции барьерной функции кишечника. Актуальным направлением является разработка персонализированных подходов к терапии и поддержанию ремиссии при ВЗК, в том числе на основании методов коррекции микробного состава: назначение пробиотиков, пребиотиков, метабиотиков и фекальная трансплантация.

**Заключение.** Применение про-, пре- и метабиотиков может способствовать повышению эффективности терапевтических схем и значительному улучшению качества жизни пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Применения антибиотиков и ФТ при ВЗК служит предметом оживленных дискуссий и споров. На данный момент не до конца выяснена безопасность данных методов, поэтому крайне важно продолжать исследования их влияния на клиническое состояние пациентов.

**Ключевые слова:** микробиота, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит, пробиотики, антибиотики, фекальная трансплантация

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Акиншина А.И., Смирнова Д.В., Загайнова А.В., Макаров В.В., Юдин С.М. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(2):12–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22>

## Prospects of Using Microbiota Correction Methods in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease

Alexandra I. Akinshina, Darya V. Smirnova, Anzhelika V. Zagainova, Valentin V. Makarov, Sergey M. Yudin

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russian Federation

**Aim.** The present article examines key methods of microbiota correction (antibiotic therapy; pro-, pre- and metabolic therapy; faecal microbiota transplantation) used in treating inflammatory bowel disease, as well as compares the clinical trial results of these methods.

**Key findings.** Inflammatory bowel disease (IBD) is an umbrella term used to describe a group of chronic diseases of unknown aetiology. In the past, bacteriological methods based on the isolation of a pure bacterial culture were used to determine the microbiota composition. However, such methods did not provide complete information on the microbiota composition. In recent years, preference has been given to more accurate and faster molecular genetic methods allowing a more detailed study of the key mechanisms by which microbiota affects the intestine in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), as well as of the effect of microbial metabolites on their pathogenesis. The article provides an overview of main microbiota metabolites and their role in regulating the intestinal barrier func-

tion. One of the current issues consists in the development of personalised approaches to therapy and remission maintenance in IBD, including via methods for correcting the microbial composition: probiotic, prebiotic and metabiotic therapy, as well as faecal microbiota transplantation.

**Conclusion.** The use of probiotics, prebiotics, and metabiotics can enhance the effectiveness of therapeutic regimens and significantly improve the quality of life of patients with chronic IBD. The use of antibiotics and faecal microbiota transplantation in treating IBD is the subject of extensive discussion and debate. The safety of these methods has not been confirmed so far; therefore, it is vital to continue studying their influence on the clinical condition of patients.

**Keywords:** microbiota, inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease, ulcerative colitis, probiotics, antibiotics, faecal microbiota transplantation

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

**For citation:** Akinshina A.I., Smirnova D.V., Zagainova A.V., Makarov V.V., Yudin S.M. Prospects of Using Microbiota Correction Methods in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(2):12–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22>

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются хроническими рецидивирующими иммунологически опосредованными болезнями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неизвестной этиологии [1]. На сегодня считается, что болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) являются многофакторными заболеваниями. Многие исследователи пришли к единому мнению, что в основе патогенеза ВЗК лежит взаимодействие генетической предрасположенности, иммунорегуляторных механизмов, факторов внешней среды и кишечной микробиоты.

В последнее время ученые стали глубже понимать роль факторов микросреды и в особенности микробиоты кишечника, а также генетических и иммунных факторов в патогенезе ВЗК. Сформулировано три основные теории участия микробиоты в патогенезе ВЗК: первая связана с участием персистирующего возбудителя, вторая — с аномальной проницаемостью слизистой оболочки (СО), ведущей к чрезмерной бактериальной транслокации, третья — с нарушением функционирования защитных механизмов от патогенных бактерий. В свете этих представлений патогенез ВЗК может быть обусловлен транслокацией микроорганизмов из просвета кишечника в лимфатическую и кровеносную системы в результате нарушенной барьерной функции кишечника, что приводит к формированию воспалительного ответа и нарушению регуляции иммунного ответа с развитием в дальнейшем системного хронического иммуновоспалительного процесса.

Исходя из более глубокого понимания этиологии и патогенеза ВЗК, разрабатываются комплексные подходы к их лечению. Новый подход к терапии ВЗК должен быть направлен как на лечение и подавление воспаления, так и на восстановление «нормального» микробиоценоза кишечника.

### Микроорганизмы, ассоциированные с ВЗК

В последнее время все больше исследований посвящается взаимосвязи микробиоты человека с функционированием желудочно-кишечного трак-

та. Микробиота кишечника способствует энергетическому и пищевому гомеостазу, развитию и созреванию иммунной системы слизистой оболочки кишечника, участвует в регулировании воспалительного ответа.

Нарушение нормального бактериального состава и численности ЖКТ имеет большое значение в патогенезе ВЗК [2–5]. Основные нарушения при ВЗК включают незавершенность процесса переваривания пищи, изменение pH [6], изменение консистенции перевариваемых продуктов, изменение химического состава продуктов при переваривании, а также изменение скорости движения пищевого субстрата по кишечнику.

Микробиота кишечника человека более чем на 90 % представлена четырьмя основными типами бактерий, преимущественно типами *Firmicutes* (49–76 %) и *Bacteroidetes* (16–23 %), в значительно меньшем количестве, типами *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [7, 8]. Тип *Firmicutes* в основном представлен родом *Clostridium*, в особенности группами *Clostridium* IV и XIV. В ряде исследований была установлена взаимосвязь микробиоты и ВЗК, в частности, группа исследователей методом 16S рРНК секвенирования микробиоты определила, что у пациентов с ВЗК уменьшается количество полезных противовоспалительных бактерий, в особенности типа *Firmicutes*, и увеличивается количество провоспалительных бактерий [8]. Н. Sokol et al. изучали противовоспалительные свойства вида *Faecalibacterium prausnitzii* и обнаружили, что данный вид участвует в процессе блокировки активации транскрипционного фактора NF-κB и влияет на снижение синтеза провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-10. У пациентов с БК было обнаружено снижение количества микроорганизмов видов *Faecalibacterium prausnitzii*, *Blautia faecis*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus torques* и *Clostridium lavalense*, а также была определена прямая корреляция риска возникновения рецидивов БК после операции с количеством бактерий вида *Faecalibacterium prausnitzii* [9].

Сходство патологических изменений при ВЗК с острой кишечной инфекцией привело к необходимости изучения связи ЯК и БК с наличием таких патогенных бактерий, как *M. tuberculosis*, *E. coli*, *C. difficile*, а также листерий и хламидий, вирусов кори, свинки, краснухи, вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса [10]. Однако на сегодня ни один конкретный бактериальный или вирусный возбудитель не был идентифицирован как основной патогенетический фактор развития ЯК или БК. Возбудители кишечных бактерий (шигеллы и сальмонеллы) не были идентифицированы у больных ЯК. В свою очередь, бактерии рода *Campylobacter* относительно часто обнаруживаются у больных ЯК и БК, в среднем у 33,3 % пациентов. Энтеротоксигенные штаммы *E. coli* характерны для микробиоценозов больных ЯК, они занимают важное место в биотопе толстой кишки. На фоне нарушения микробиоты эти микроорганизмы способны атаковать слизистую оболочку [11]. Воздействие патогенных микроорганизмов осуществляется через процессы адгезии, колонизации и пенетрации, что приводит к изменениям слизистой оболочки кишечника [12]. Одним из наиболее важных микроорганизмов, приводящих к развитию воспалительных изменений желудочно-кишечного тракта, служит *Clostridium difficile* — возбудитель псевдомембранозного колита [10]. Появившиеся в последние годы доступные и информативные методы обнаружения этих видов позволили провести анализ частоты обнаружения *C. difficile* в фекалиях больных ЯК и БК.

Нарушение структуры биопленки слизистой оболочки ЖКТ у больных ВЗК в основном возникает из-за уменьшения количества бифидо-, лакто- и других «полезных» бактерий, что впоследствии влияет на проницаемость кишечной стенки и приводит к эндогенной интоксикации.

### Метаболиты микробиоты и их роль в регуляции барьерной функции кишечника

В настоящий момент существует консенсус о положительном влиянии микробиоты толстой кишки и бактериальных метаболитов на организм хозяина. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе данного взаимодействия, остаются предметом исследований. Кишечная микробиота способствует осуществлению энергетического и пищевого гомеостаза, развитию и созреванию иммунной системы слизистой оболочки, а также защите от воспаления и канцерогенеза в организме хозяина.

Селективные метаболиты бактерий выступают в качестве молекулярных медиаторов, они осуществляют эффективную «коммуникацию» между бактериями и организмом хозяина, действуя через определенные рецепторы в толстой кишке. Среди этих бактериальных метаболитов следует выделить короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (ацетат, пропионат и бутират), продукты деградации триптофана (индол-3-альдегид, индол-

3-уксусная кислота, индол-3-пропионовая кислота) и производные эндогенных желчных кислот.

Для КЦЖК, в частности для бутирата [13] и пропионата [14, 15], изучен механизм ингибирующего действия на деацетилазы гистонов (HDAC). HDAC являются ферментами, которые модулируют эпигенетику клеток-мишеней (путем модификации гистонов и изменения конформации хроматина), включая кишечный эпителий. HDAC катализируют удаление ацетильной группы  $\epsilon$ -N-ацетил-лизина гистонов, модифицируя гистоны и изменяя конформацию хроматина [16]. При раке толстой кишки наблюдается сверхэкспрессия HDAC, и в ряде исследований [17] показана эффективность действия КЦЖК в терапии этого заболевания.

Уровень продукции различных КЦЖК зависит от состава микробиоты. Так *Bacteroidetes phylum* являются хорошими продуцентами ацетата (C2) и пропионата (C3), в то время как бактерии типа *Firmicutes* более эффективно синтезируют бутират (C4) [18]. Синтезированные микроорганизмами КЦЖК поглощаются энтероцитами и другими клетками методом простой диффузии или с использованием транспортеров (SLC16a1 и SLC5a8) [19]. КЦЖК влияют на метаболизм клеток-хозяев, активируя различные метаболические пути для производства энергии и регулирования метаболизма хозяина [20], а также активируют некоторые рецепторы клеточной поверхности, сопряженные с G-белком (GPR), такие как GPR43, GPR41, GPR109A и Olfr7 [21].

Многие бактерии, включая *Clostridium*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и группы протеобактерий, являются участниками катаболизма белков [22]. Среди аминокислот в качестве субстратов для кишечных бактерий наиболее часто фигурируют глицин, лизин, аргинин, лейцин, изолейцин и валин [23]. Лейцин, валин и изолейцин являются источниками разветвленных КЦЖК, таких как изобутират, валерат и изовалерат [24], которые, так же как и бутират, являются ингибиторами гистондеацетилазы (HDAC).

Кишечная микробиота играет важную роль в модификации первичных желчных кислот и способствует образованию более двадцати различных вторичных желчных кислот, включая дезоксихолевую кислоту (DCA) и литохолевую кислоту (LCA). Микроорганизмы участвуют в метаболизме фосфатидилхолина, превращая холин в триметиламин, который затем абсорбируется и превращается в печени в триметиламин-N-оксид (ТМАО) [25]. Триметиламин синтезируется также из бетаина (триметилглицин) и карнитина (производное лизина) с участием кишечных бактерий. Желчные кислоты могут связываться с различными клеточными рецепторами, такими как FXR, VDR, PXR и TGR5 (также называемые GP-BAR1 или M-BAR) [26, 27].

Существенным изменениям состав метаболитов подвергается в том числе при ожирении, са-

харном диабете I типа, хроническом гепатите В, лекарственно-индуцированных поражениях печени, воспалительных заболеваниях кишечника и колоректальном раке. При многих заболеваниях отмечается изменение уровней КЦЖК и/или их микробных продуцентов. У некоторых пациентов с сахарным диабетом I типа было отмечено снижение количества ацетата и пропионата [28, 29]. Аналогичным образом количества ацетата и бутирата снижались у пациентов с колитом и раком толстой кишки. У пациентов с аллергией наблюдалось снижение уровня КЦЖК и некоторых других сложных жирных кислот. Повышенные уровни ацетата и бутирата, наряду с увеличением количества бактерий типа *Firmicutes*, ассоциируются с ожирением [30]. Кроме того, количество производных индола также изменяется при некоторых заболеваниях. Например, метаболизм триптофана и количество его метаболитов (кинуренин и ацетатиндол-3) увеличиваются у пациентов с ВЗК [31]. Таким образом, большое разнообразие кишечных метаболитов способствует формированию различных путей влияния бактерий на организм человека, поэтому сложно выявить вклад конкретного метаболита в патогенез ВЗК [32].

#### Методы коррекции микробиоты кишечника при ВЗК

Основные схемы терапии ВЗК направлены на лечение воспалительного процесса. Такая терапия иногда не приводит к полной ремиссии заболевания, и пациентам требуется хирургическое вмешательство. Чрезвычайно важно исследовать новые подходы, которые будут направлены не только на снятие воспалительного процесса, но и на коррекцию микробиоты. Существуют несколько методов влияния на качественный и количественный состав микробиоты кишечника человека: антибиотикотерапия; про-, пре-, метабиотики и фекальная трансплантация.

#### Антибиотикотерапия при ВЗК

Прием антибактериальных препаратов может уменьшить концентрацию патогенных бактерий, а также качественно и количественно изменить состав микробиоты кишечника. Было доказано, что антибиотики влияют на изменения в микробном метаболизме, увеличивая бактериальный синтез короткоцепочечных жирных кислот и ароматических органических соединений и уменьшая синтез глутамата [33]. Прием антибиотиков способствует уменьшению транслокации бактерий через слизистую оболочку кишечника и предотвращает системное распространение патогенов, а также способствует лечению абсцессов и перфораций [34–38]. Существует предположение о том, что обострение ВЗК может быть вызвано одним специфическим патогеном, а это значит, что можно подобрать высокоспецифичный антибиотик [39]. Кроме того, есть результаты исследований, где показано, что антибиотики могут иметь прямые имму-

номодулирующие свойства, например, некоторые антибиотики обладают антагонизмом к фактору некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ) путем воздействия на ядерные прегнанные рецепторы, ингибирование продукции оксида азота и подавление уровня экспрессии гена iNOS в мРНК [40, 41]. Однако, несмотря на результаты исследований и теоретические предположения о применении антибиотиков при терапии ВЗК, на практике они не всегда демонстрируют положительные результаты.

В Европейском руководстве ЕССО по диагностике и лечению ЯК и БК есть рекомендации по применению антибиотиков при определенных клинических ситуациях [42]. Однако ЕССО не рекомендует использовать антибиотики в качестве дополнительной терапии ЯК и БК, если не проведен полный детальный анализ состояния пациента. На практике краткосрочные курсы приема антибиотиков назначаются при обострении БК. В ходе клинических исследований эффективность антибиотиков в качестве дополнительной терапии к глюкокортикостероидам при тяжелой форме ЯК не была доказана [43–45].

R. Lev-Tzion и соавт. в своем эксперименте в качестве основной терапии при легких и умеренных формах ВЗК у 5 детей до 3 лет использовали препараты ванкомицин и гентамицин. Применение данных препаратов показало положительные результаты у 4 из 5 детей. Стоит отметить, что дети были невосприимчивы к стандартным методам лечения [46].

На данный момент нет единого мнения о применении антибиотикотерапии при ВЗК. Считается, что сами антибиотики не могут выступать в качестве основной терапии, но они могут выступать в качестве дополнительной терапии для коррекции профиля микробиоты кишечника пациента.

#### Про-, пре- и метабиотики при ВЗК

Пробиотики представляют собой специфические живые микроорганизмы, которые могут способствовать улучшению здоровья человека. Чтобы микроорганизм стал пробиотиком, он должен соответствовать ряду критериев. В частности, одним из важных критериев является идентификация его на уровне рода, вида и штамма. Из этого следует, что сообщения об эффективности целого вида или даже рода могут быть ошибочными. Пробиотики должны быть безопасными. Их безопасность подтверждается тем, что многие штаммы имеют длительную историю безопасного использования. Многие пробиотики получили статус безопасности (GRAS-статус, Generally Regarded as Safe — в целом считающиеся безопасными). Поскольку эффект пробиотических микроорганизмов обычно зависит от их жизнеспособности, следует определять их стабильность в ЖКТ (способность их к выживанию в желудке и тонкой кишке), а также способность к взаимодействию со слизистой оболочкой кишечника. Одним из наиболее важных критериев отбора для микроорганизма является научно

доказанное влияние на микробиоту человека. Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов. Для повышения выживаемости и действия пробиотических бактерий часто пробиотики применяют в тандеме с пребиотиками.

Пребиотики — это неперевариваемые пищевые компоненты, которые избирательно стимулируют рост и/или активируют жизнедеятельность определенных бактерий, способствующих укреплению здоровья [47, 48]. Их применяют для повышения выживаемости и усиления эффекта от пробиотических бактерий. Подавляющее большинство пребиотических веществ — это углеводы, которые не перевариваются пищеварительными ферментами человека, но могут служить питательным субстратом для полезных бактерий, обитающих в толстой кишке. Некоторые из них, например олигосахариды, можно найти в натуральных продуктах. Примерами пребиотиков являются фруктоолигосахариды (FOS), инулин, галактоолигосахариды (GOS), олигосахариды сои и сложные полисахариды, которые состоят из пищевых волокон [49].

К пребиотикам предъявляются достаточно строгие требования: они не должны подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека, а также абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта, при этом должны селективно стимулировать один вид или определенную группу микроорганизмов, резидентных для толстой кишки.

Пробиотики и/или пребиотики оказывают терапевтический эффект посредством различных механизмов. Они влияют на состав кишечной микробиоты и изменяют метаболические свойства микробиома, например увеличивая продукцию короткоцепочечных жирных кислот. Также пробиотики могут снижать pH среды толстой кишки и таким образом ингибировать рост потенциальных патогенных микроорганизмов.

Бутират играет важную роль в питании микроорганизмов и улучшает восстановление поврежденного эпителия кишечника при ВЗК. Более того, исследования показывают, что бутират действует непосредственно как противовоспалительное средство, инактивируя сигнальный путь внутриклеточного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, тем самым ослабляя синтез воспалительных цитокинов. Многие пробиотические штаммы способны продуцировать антибактериальные вещества, такие как перекись водорода, сероводород, молочную кислоту и специфические бактериоцины, а также вытеснять патогенные микроорганизмы из слизистой оболочки, конкурируя за связывание с поверхностью эпителиальных клеток.

Пробиотики могут усилить защитную функцию кишечника и уменьшить проницаемость кишечника. Например, несколько штаммов *Lactobacilli* могут регулировать экспрессию гена MUC3, что приводит к увеличению продукции защитной слизи клетками кишечника [50, 51]. Несколько проби-

отических штаммов могут индуцировать выработку и секрецию различных антимикробных пептидов, таких как дефензины, лизоцим, лактоферрин или фосфолипаза, и непосредственно снижать проницаемость эпителиального слоя и уменьшать апоптоз эпителиальных клеток.

Каждый пробиотический штамм может иметь различные иммунорегуляторные свойства, поэтому пробиотики могут напрямую или косвенно модулировать иммунный ответ кишечника. В зависимости от их влияния на иммунную систему пробиотики можно разделить на две группы: одни проявляют иммуностимулирующую активность, а другие — противовоспалительные свойства.

Во многих исследованиях были выявлены механизмы, с помощью которых пробиотики снижают уровень воспалительного иммунного ответа, в том числе с доказанной клинической эффективностью в терапии ВЗК. Некоторые пробиотические штаммы могут индуцировать созревание дендритных клеток. Часть пробиотиков действует через усиление ответной реакции Т-клеток. Антигенспецифические Т-клетки предотвращают избыточный иммунный ответ и обеспечивают толерантность к антигенам сапрофитной микробиоты кишечника. Они могут контролировать чрезмерную активацию NF $\kappa$ B-пути, уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов (например, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  и IL-8), а также индуцировать производство и секрецию противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и TGF $\beta$  [52, 53].

При воспалительных заболеваниях кишечника пробиотики оказывают многоплановое воздействие, заключающееся в участии в пищеварении, действии на патогенные бактерии, нормализацию работы эпителиальных клеток, участие в функционировании местной иммунной системы. Вещества, которые вырабатывают микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, эффективно подавляют жизнедеятельность грамположительных микроорганизмов [54] и некоторых вирусов [55]. Помимо непосредственного синтеза этих соединений пробиотики усиливают экспрессию кателицидина слизистой оболочки толстой кишки [56].

Клинические исследования эффективности пробиотиков при лечении язвенного колита дали обнадеживающие результаты. Сравнение перорального и ректального применения пробиотика *Lactobacillus casei* DG провели в 2011 году R. D'Inca и соавт. [57]. В ходе данного исследования пациенты с легкой формой левостороннего язвенного колита случайным образом получали либо только месалазин, либо месалазин в комбинации с пробиотиком, введявшимся ректально или перорально. Длительность терапии составила 8 недель. Эффект оценивался по уровню экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR) в слизистой оболочке толстой кишки (методом ПЦР) и по степени изменения микробиоты. Ректальное введение пробиотиков способствовало увеличению численности

представителей *Lactobacillus spp.* и уменьшению численности *Enterobacteriaceae*, существенно уменьшало экспрессию мРНК Toll-подобных рецепторов и IL-1 $\beta$ , а также значительно повышало уровень IL-10 в слизистой оболочке.

Большое количество исследований посвящено пробиотик VSL#3, состоящему из 4 штаммов *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* и *L. delbrueckii*), 3 штаммов *Bifidobacterium* (*B. longus*, *B. breve* и *B. infantis*) и одного штамма *Streptococcus salivarius thermophilus*. Первое рандомизированное контролируемое исследование VSL#3 включало пациентов с легким и умеренно выраженным обострением язвенного колита в 90 % случаев и было проведено А. Tursi и соавт. в 2004 году [58]. В ходе данного исследования пациентов распределили на три группы. Первая группа получала VSL#3 в сочетании с балсалазидом, вторая — только балсалазид, а третья — месалазин. Длительность терапии составила 8 недель. В первой группе, получавшей VSL#3 в комбинации с балсалазидом, отмечалось наиболее быстрое достижение клинической ремиссии.

Еще одним направлением применения пробиотиков стало их использование для поддержания ремиссии язвенного колита. М. Зоссо и соавт. проводили исследования 187 пациентов с клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссией ЯК в течение 12 месяцев. Пациентов распределили на три группы: в первой группе (65 пациентов) терапия включала пробиотик *Lactobacillus GG*, во второй (60 пациентов) — месалазин, а в третьей (62 пациента) — комбинированное лечение пробиотиком в сочетании с месалазином. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев, при этом ежемесячно оценивалась клиническая активность заболевания, а через 6 и 12 месяцев выполнялась колоноскопия с биопсией. Рецидив констатировали при появлении симптомов ЯК, требующих усиления терапии, или при повышении индекса активности ЯК (DAI) более 4. Из проведенного клинического исследования можно сделать вывод, что применение пробиотика *Lactobacillus GG* так же эффективно и безопасно для поддержания ремиссии язвенного колита, как и применение месалазина [59].

Новым и весьма перспективным подходом в лечении дисбиотических нарушений при ВЗК является использование готовых активных метаболитов представителей «нормальной» микробиоты, так называемых метабитиков. Метабитики — это продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов. Метабитики не разрушаются под воздействием желудочного сока и пищеварительных ферментов при попадании в ЖКТ. Одним из представителей препаратов-метабитиков является препараты, в состав которых входят активные метаболиты *B. subtilis* (пробиотическая составляющая), цеолит (энтеросорбент), гидролизат соевой муки (пребиотическая составляющая) [60]. В.В. Павленко и соавт. проводили

исследования эффективности данного метабитика в комплексной терапии 30 больных ЯК различной тяжести. Больные с ЯК были разделены на две группы: 1-я группа (15 пациентов) получала базисную терапию (салофальк, преднизолон, азатиоприн) в сочетании с метабитиком (1 капсула 2 раза в сутки — 3 недели), а 2-я группа больных ЯК получала только базисную терапию. В результате исследования в 1-й группе больных ЯК в сравнении со 2-й на фоне приема метабитика к концу 3-й недели лечения у 8 пациентов уменьшились или исчезли боли в животе, у 6 пациентов уменьшился метеоризм и нормализовался стул (7 пациентов). В отношении остальных клинических симптомов на фоне комбинированной терапии с метабитиком наметилась положительная динамика [61]. Содержание КЦЖК в фекалиях у пациентов было изучено на фоне лечения метабитиком или без него. По результатам газожидкостной хроматографии было выявлено, что в 1-й группе больных на фоне приема метабитика отмечается повышение концентрации короткоцепочечных жирных кислот, заметна тенденция к формированию их нормального профиля, что отражается на изменении значения анаэробного индекса (АИ), смещающегося в сторону нормальных величин. Во 2-й группе пациентов нормализация окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды к этому сроку лечения незаметна. Таким образом, совместное использование базисных препаратов и метабитика при ЯК существенно повышает эффективность терапии при данном заболевании. Стоит отметить, что механизм действия метабитиков при ВЗК до конца не изучен. Не исключена способность метаболитов влиять на проницаемость мембран, модулировать иммунную систему слизистой оболочки, защищать поверхность слизистой оболочки кишки от патогенных микроорганизмов [61].

Другими интересными препаратами на основе метаболитов кишечной микробиоты служат препараты, содержащие масляную кислоту (одну из основных короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых индигенной микрофлорой) и инулин, в специальной лекарственной форме (полимерной мультиматриксной системе). Масляная кислота (бутират) является энергетическим субстратом для колоноцитов, субстратом для синтеза липидов мембран колоноцитов; обеспечивает защитный барьер и проницаемость слизистой оболочки толстой кишки. На сегодня доказано, что роль масляной кислоты заключается в регуляции многих других метаболических и сигнальных процессов в кишечнике. Доказано ее действие в отношении снижения висцеральной гиперчувствительности [62]. Инулин представляет собой фруктополисахарид и полностью метаболизируется индигенной микрофлорой. Применение масляной кислоты и инулина для коррекции микробиоты у больных ВЗК может быть перспективным методом терапии [62].

Объем доказательных данных об эффективном использовании пробиотиков при болезни Крона намного меньше, чем при язвенном колите [63]. Например, в ходе неконтролируемого исследования, длившегося в течение 6 месяцев, дети с легким и умеренным обострением заболевания (согласно педиатрическому индексу активности болезни Крона PCDAI > 10) получали преднизолон и/или иммуномодуляторы, а также пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG. При оценке активности заболевания через одну неделю у пациентов отмечалось значительное уменьшение PCDAI, которое сохранялось в течение всего периода исследования. Среднее снижение индекса PCDAI по сравнению с начальным уровнем составило 73 % [64–65].

Предприняты попытки применения пробиотиков для поддержания ремиссии болезни Крона. Проводилась оценка эффективности *Saccharomyces boulardii*. В исследование были включены 32 пациента с ремиссией болезни Крона, сохранявшейся не менее 3 месяцев (CDAI < 150), и не получавших поддерживающей терапии в течение этого периода. Пациенты были разделены на 2 группы: в первой группе проводилась терапия *S. boulardii* в сочетании с месалазином, а во второй — только месалазином. Длительность терапии составила 6 месяцев. Клиническая ремиссия в течение этого периода сохранялась у 10 из 16 (62,5 %) пациентов, получавших в качестве поддерживающей терапии месалазин, и у 15 из 16 пациентов (93,75 %), получавших месалазин в комбинации с *Saccharomyces boulardii* [66]. Однако, несмотря на положительные результаты этого исследования, другие исследования *Saccharomyces boulardii* для поддержания ремиссии болезни Крона не проводились.

Проведенный в 2008 году R. Rahimi и соавт. метаанализ показал, что пробиотики на настоящий момент не могут быть рекомендованы для поддержания ремиссии болезни Крона в качестве основной терапии [67].

Сделаны попытки установить конкретные механизмы действия пробиотиков, в том числе и при ВЗК: так, в эксперименте показано, что *L. acidophilus* модулирует абсорбцию электролитов и противодействует индукции Bcl-10-зависимой NF- $\kappa$ B активации IL-8 в эпителиоцитах кишечника [68–69].

Доказано, что пробиотики при ВЗК способны модулировать проницаемость эпителиального барьера, изменять воспалительный потенциал эпителиальных клеток, конкурировать с патогенами за колонизацию слизистой оболочки или непосредственно модифицировать активность иммунных клеток, улучшать иммунологический барьер слизистой оболочки толстой кишки преимущественно за счет увеличения синтеза секреторного иммуноглобулина А, снижать продукцию IL-4, являющегося маркером иммунологической реакции Th2-типа, гиперактивность которой имеется при ЯК, снижать уровень экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-8, изменять внутрипросвет-

ный кишечный метаболизм и тем самым снижать уровень канцерогенов, сульфидов и свободных радикалов, которые потенциально апоптогенны для колоноцитов, увеличивать частоту индукции ремиссии, снижать частоту обострений, улучшать эндоскопическую картину заболевания, однако доказательная база этих положительных эффектов пробиотиков в настоящее время немногочисленна, что требует проведения дальнейших мультицентровых исследований [70]. Выбор пробиотика при лечении дисбиоза толстой кишки должен осуществляться с учетом определенных критериев, основным из которых является наличие в его составе штаммов микроорганизмов с доказанной эффективностью, обладающих колонизационным потенциалом и кислотоустойчивостью.

За последние два десятилетия было опубликовано несколько клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность пробиотической терапии с плацебо или стандартными препаратами. Использовались различные схемы исследования и различные пробиотические штаммы и дозы, однако данные результаты не привели к единым положительным выводам о том, что использование пробиотиков может являться основной терапией при ВЗК.

В заключение стоит отметить: результаты большинства клинических исследований показывают, что добавление специфических про-, пре- и метабитиков к традиционной терапии при активном ЯК и БК положительно влияет на лечение, а также позволяет с высокой эффективностью проводить коррекцию и профилактику нарушений микробиоценоза.

### **Фекальная трансплантация при ВЗК**

Фекальная трансплантация (ФТ) — это процедура пересадки кишечных бактерий, содержащихся в фекалиях здорового человека, реципиенту, страдающему тем или иным заболеванием. В последние годы ФТ все чаще рассматривают как потенциальный перспективный метод при лечении ВЗК. На данный момент ФТ чаще всего применяется как терапия рецидивирующей инфекции *C. difficile* [71–73].

Был проведен ряд исследований по пересадке микробиоты от здоровых доноров пациентам с ВЗК. J. Bennet и M. Brinkman впервые сообщили об успешной долговременной ремиссии от введения однократной клизмой фекальной микробиоты здорового донора пациентам с обострением ЯК [74]. T.J. Borody и соавт. опубликовали наблюдение шести пациентов с ЯК, которым была выполнена ФТ от здоровых доноров с помощью повторных клизм после предварительной 7–10-дневной терапии ванкомицином, метронидазолом, рифампицином и подготовки кишечника полиэтиленгликолем. Полная ремиссия ЯК была достигнута у всех пациентов, в последующем при наблюдении от 1 до 13 лет у всех пациентов констатировали клиническую, эндоскопическую и гистологическую ремиссию [75]. S. Kunde и соавт. провели исследование эффективности ФТ, которая

проводилась в течение 5 дней 10 пациентам в возрасте от 7 до 21 года для лечения легкого и умеренного обострения ЯК. Положительный клинический ответ в течение 1 недели достигнут у 7 из 10 пациентов, а у 6 из 9 пациентов поддерживался в течение 1 месяца [76]. В двойном слепом исследовании, в котором приняли участие пациенты с умеренно выраженным обострением ЯК, для трансплантации применили свежие, а не замороженные фекалии, полученные как от здоровых доноров, так и от самих пациентов с ЯК. Через 8 недель клиническое улучшение достигнуто у 6 из 23 (26 %) пациентов, получавших ФТ от здоровых доноров, и у 8 из 25 (32 %) пациентов, получавших собственную аутологичную микробиоту [77]. В другое двойное слепое рандомизированное исследование были включены 85 пациентов с ЯК, 42 пациентам случайным образом была назначена ФТ, а 43 — плацебо. Клинический ответ был достигнут у 11 (27 %) из 41 пациента, получавших ФТ от здоровых доноров, в сравнении с 3 (8 %) из 40 пациентов, получавших плацебо. Неблагоприятный клинический ответ наблюдался у 32 (78 %) из 41 пациента, получавших ФТ от здоровых доноров, и у 33 (83 %) из 40 пациентов, получавших плацебо. Разнообразие микроорганизмов увеличивалось и сохранялось после ФТ у всех пациентов [78].

ФТ при болезни Крона не показала достоверных положительных результатов. В исследование, проведенное S. Vermeire и соавт., были включены 14 пациентов (8 с ЯК и 6 с болезнью Крона), которым ректальным путем была проведена ФТ от здоровых доноров. Хотя у пациентов с БК не наблюдалось улучшения, два из восьми пациентов с ЯК достигли долгосрочной (>2-летней) ремиссии. Ни у одного из 6 пациентов с БК не было каких-либо значительных клинических улучшений [79]. В другом исследовании (когортном) приняли участие 19 пациентов с активной формой БК, положительный клинический ответ был достигнут у 58 % (11/19 пациентов) через 4 недели, а у 55 % (6/11 пациентов) имелся устойчивый ответ через 12 недель [80].

ФТ может стать перспективным методом терапии при ВЗК. Однако на данный момент до конца не изучена безопасность этого метода лечения. Ряд проблем связан с тем, что отсутствует стандартный, единообразный протокол для проведения данной процедуры. Исследования очень отличаются по проведению подготовки кишечника, проверке микробиоты здорового донора, применению противомикробных препаратов (антибиотики и противогрибковые препараты), состоянию образца микробиоты (замороженные или свежие

фекалии), частоте и продолжительности проведения ФТ и методу введения фекальной микробиоты [81]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить роль ФТ в терапии ЯК и БК, так как осталось еще много противоречий и вопросов о влиянии данной терапии на течение ВЗК.

## Заключение

В настоящий момент роль микробиоты в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника является доказанной. Найден целый ряд метаболитов бактериальной природы, которые могут иметь терапевтический эффект в отношении воспалительных заболеваний кишечника. Существуют перспективные методы, направленные на коррекцию микробного профиля при ВЗК, к которым можно отнести антибиотикотерапию, назначение про-, пре- и метабиотиков, а также ФТ. Полного представления об эффективности и безопасности применения данных методов при терапии ВЗК составить не удалось, а результаты клинических исследований весьма противоречивы.

Ряд пробиотиков и микробных метаболитов, таких как агонисты метаболит-распознающих рецепторов, позволит дозированно восполнить дефицит в противовоспалительной регуляции клеток слизистой оболочки, что, в свою очередь, может привести к терапевтическому эффекту без развития побочных реакций. Такое воздействие на патогенетические звенья ВЗК может быть использовано в комплексе с другими методами. Применение про-, пре- и метабиотиков может способствовать повышению эффективности терапевтических схем и значительному улучшению качества жизни пациентов, страдающих ВЗК.

Применение антибиотиков и ФТ при ВЗК является предметом оживленных дискуссий и споров. Не до конца выяснена безопасность данного метода, поэтому крайне важно продолжать исследования его влияния на клиническое состояние пациентов. Для ФТ важно разработать стандартный и точный подход к подбору здоровых доноров, а также к проверке образцов микробиоты, чтобы исключить возможность попадания к реципиенту патогенных микроорганизмов.

Только комплексный подход к терапии ВЗК сможет обеспечить пациентам эффективное лечение и продолжительную ремиссию. Изучение новых методов коррекции микробиоты и включение их в базисную терапию ВЗК является актуальным направлением для научных и клинических исследований.

## Литература / References

1. Packey C.D., Sartor R.B. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Journal of internal medicine*. 2008;263(6):597–606.
2. Кузнецова Г.Г. О стадиях нарушения биоценоза кишечника при хронических колитах. *Сов. Мед.* 1972;11:67 [Kuznetsova G.G. The stages of intestinal biocenosis disorders in chronic colitis. *Modern medicine*, 1972;11:67 (In Rus.)].

3. Bernstein C.N., Robert M.E., Eysselein V.E. Rectal substance P concentrations are increased in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1993;88(6).
4. Cummings J.H., Macfarlane G.T., Macfarlane S. Intestinal bacteria and ulcerative colitis. *Current issues in intestinal microbiology*. 2003;4(1):9–20.
5. Парфенов А.И. Энтерология. Руководство для врачей. М., Медицинское информационное агентство (МИА); 2009:880 [Parfenov A.I. Enterology: a guide for doctors. Medical Information Agency. Moscow. 2009: 880 (In Rus.)].
6. Максимов В.И., Родоман В.Е. Кислотность кишечника как защитный фактор организма хозяина. *Микробиология*. 1998;4:96 [Maksimov V.I., Rodoman V.E. Intestinal Acidity as a protective factor in the host organism. *Microbiology*. 1998;4:96 (In Rus.)].
7. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Relman D.A. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635–8.
8. Frank D.N., Amand A.L., Feldman R.A., Boedeker E.C. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(34):13780–5.
9. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., Lakhdari O., Bermudez-Humaran L.G. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008;105(43):16731–6.
10. Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С. Г. Clostridium difficile в патологии человека. *Журн. микробиол.* 1996;1:91–96 [Malov V.A., Bondarenko V.M., Pak S.G. Role of Clostridium difficile in human pathology. *Microbiology*. 1996;1:91–96 (In Rus.)].
11. Steffen E.K., Berg R.D. Relationship between cecal population levels of indigenous bacteria and translocation to the mesenteric lymph nodes. *Infection and Immunity*. 1983;39(3):1252–9.
12. Caradonna L., Amati L., Magrone T., Pellegrino N.M., Jirillo E., Caccavo D. Enteric bacteria, lipopolysaccharides and related cytokines in inflammatory bowel disease: biological and clinical significance *J Endotoxin Res*. 2000;6(3):205–14.
13. Davie J.R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *The Journal of nutrition*. 2003;133(7):2485–93.
14. Thangaraju M., Gopal E., Martin P.M., Ananth S., Smith S.B. et al. SLC5A8 Triggers Tumor Cell Apoptosis through Pyruvate-Dependent Inhibition of Histone Deacetylases. *Cancer Research*. 2006;66(24):11560–4.
15. Singh N., Thangaraju M., Prasad P.D., Martin P.M. et al. Blockade of Dendritic Cell Development by Bacterial Fermentation Products Butyrate and Propionate through a Transporter (Slc5a8)-dependent Inhibition of Histone Deacetylases. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(36):27601–8.
16. Montezuma D., Henrique R.M.F., Jeronimo C. Altered Expression of Histone Deacetylases in Cancer. *Crit Rev Oncog*. 2015;20(1–2):19–34.
17. West A.C., Johnstone. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(1):30–9.
18. Macfarlane S., Macfarlane G.T. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62(1):67–72.
19. Li H., Myeroff L., Smiraglia D., Romero M.F., Pretlow T.P. et al. SLC5A8, a sodium transporter, is a tumor suppressor gene silenced by methylation in human colon aberrant crypt foci and cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(14):8412–7.
20. Kim M., Kim C.H. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. *Gut microbes*. 2017;8(4):392–9.
21. Hasegawa S., Hiramatsu T., Ichimura A., Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients*. 2015;7(4):2839–49.
22. Dai Z.-L., Wu G., Zhu W.-Y. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Front Biosci*. 2011;16(1):1768–86.
23. Macfarlane G.T., Allison C., Gibson S.A.W., Cummings J.H. et al. Contribution of the microflora to proteolysis in the human large intestine. *Journal of Applied Microbiology*. 1988;64(1):37–46.
24. Polan C., McNeill J., Tove S. Biohydrogenation of unsaturated fatty acids by rumen bacteria. *Journal of Bacteriology*. 1964;88(4):1056–64.
25. Fennema D., Phillips I.R., Shephard E.A. Trimethylamine and trimethylamine N-oxide, a flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3)-mediated host-microbiome metabolic axis implicated in health and disease. *Drug Metabolism and Disposition*. 2016;44(11):1839–50.
26. Maruyama T., Miyamoto Y., Nakamura T., Tamai Y., Okada H. et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;298(5):714–9.
27. Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M., Harada M., Yoshida H. et al. AG protein-coupled receptor responsive to bile acids. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(11):9435–40.
28. de Groot P.F., Belzer C., Aydin O., Levin E., Levels J.H. et al. Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study. *PLoS one*. 2017;12(12).
29. Murri M., Leiva I., Gomez-Zumaquero J.-M., Tinañones F.J., Cardona F. et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC medicine*. 2013;1(11):46.
30. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrin V., Mardis E.R., Gordon J.I. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027.
31. Lamas B., Richard M.L., Leducq V., Pham H.-P., Michel M.-L. et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligand. *Nature medicine*. 2016;22(6):598.
32. Nikolaus S., Schulte B., Al-Massad N., Thieme F, Schulte D.M., Bethge J. et al. Increased tryptophan metabolism is associated with activity of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;153(6):1504–6.
33. Maccaferri S., Vitali B., Klinder A., Kolida S. et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(2556):65.
34. Farrell R.J., LaMont J.T. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(41):62.
35. Sartor R.B. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;126(1620):33.
36. Isaacs K.L., Sartor R.B. Treatment of inflammatory bowel disease with antibiotics. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(335):45.
37. Sartor R.B. Review article: the potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):27–36.
38. Brown C.L., Smith K., Wall D.M., Walker D. Activity of species-specific antibiotics against Crohn's disease-associated adherent-invasive Escherichia coli. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2372):82.
39. Di Marco R., Mangano K., Quattrocchi C., Musumeci R. et al. Curative effects of sodium fusidate on the development of dinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. *Clin Immunol*. 2003;109(266):71.
40. Wan Y.C., Li T., Han Y.D., Lin H. et al. Effect of pregnane xenobiotic receptor activation on inflammatory bowel disease treated with rifaximin. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(401):10.
41. Kolios G., Manousou P., Bourikas L., Notas G. et al. Ciprofloxacin inhibits cytokine-induced nitric oxide pro-

- duction in human colonic epithelium. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(720):29.
42. Travis S.P., Stange E.F., Lémann M., Oresland T., Bemelman W.A. et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2008;2(24):62.
  43. Gan S.I., Beck P.L. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2363):71.
  44. Perencevich M., Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(7):64.
  45. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L., Griffiths A. et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2014;8:1179–1207.
  46. Lev-Tzion R., Ledder O., Shteyer E., Uhlig H.H. et al. Oral vancomycin and gentamicin for treatment of very early onset inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2017;95(310):13.
  47. Sood A., Midha V., Makharia G.K., Ahuja V., Singal D., Goswami P., Tandon R.K. et al. The probiotic preparation, VSL# 3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2009;7(11):1202–9.
  48. Tursi A., Brandimarte G., Papa A., Giglio A. et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL# 3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Amer J Gastroenterol.* 2010;105(10):2218–27.
  49. Thomas D.W., Greer F.R. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126(6):1217–31.
  50. Mack D.R., Ahrne S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. et al. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut.* 2003;52(6):827–33.
  51. Caballero-Franco C., Keller K., De Simone C., Chadee K. The VSL# 3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2007;292(1):315–22.
  52. Stephani J., Radulovic K., Niess J.H. Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis.* 2011;59(3):161–77.
  53. Macho Fernandez E., Pot B., Grangette C. Beneficial effect of probiotics in IBD: are peptidoglycan and NOD2 the molecular key effectors? *Gut Microbes.* 2011;2(5):280–6.
  54. Rossland E., Langsrud T., Granum P.E., Sorhaug T. Production of antimicrobial metabolites by strains of *Lactobacillus* or *Lactococcus* co-cultured with *Bacillus cereus* in milk. *Int. J. Food Microbiol.* 2005;98(2):193–200.
  55. Cadieux P., Burton J., Gardiner G. *Lactobacillus* strains and vaginal ecology. *JAMA.* 2002;287(15):1940–1.
  56. Schaubert J., Svanholm C., Termén S., Iffland K., Menzel T., Scheppach W. et al. Expression of the cathelicidin LL-37 is modulated by short chain fatty acids in colonocytes: relevance of signalling pathways. *Gut.* 2003;52(5):735–41.
  57. D'Inca R., Barollo M., Scarpa M., Grillo A.R., Brun P. et al. Rectal administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(4):1178–87.
  58. Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti G.M., Forti G., Modeo M.E., Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med. Sci. Monit.* 2004;10(11):1126–31.
  59. Zocco M.A., Dal Verme L.Z., Cremonini F., Piscaglia A.C., Nista E.C. et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006;23(11):1567–74.
  60. Ардатская М.Д., Логинов В.А., Минушкин О.Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* 2013;2:51–8 [Ardatskaya M.D., Loginov V.A., Minushkin O.N. New possibilities for diagnostics and correction of microecological intestinal disorders. *Consilium medicum. Gastroenterology.* 2013;2:51–58 (In Rus.)].
  61. Павленко В.В., Катаганова Г.А., Александрова С.Б., Кораблина Н.В., Павленко А.Ф. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника: оценка эффективности пробиотического комплекса «Бактистатин» в терапии больных язвенным колитом. Современные проблемы науки и образования. 2015;5 [Pavlenko V.V., Kataganova G.A., Aleksandrova S.B., Korablina N.V., Pavlenko A.F. Probiotics and inflammatory bowel disease: effectiveness assessment of the probiotic complex "Baktistatin" in the therapy of patients with ulcer colitis. *Modern problems of science and education.* 2015;5 (In Rus.)].
  62. Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. Теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Форте принт; 2014:64. [Ardatskaya M.D. Butyric acid and inulin in clinical practice. Theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Forte Print; 2014:64 (In Rus.)].
  63. Schultsz C., van den Berg F.M., ten Kate F.W., Tytgat G.N.J., Dankert J. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1089–97.
  64. Gupta P., Andrew H., Kirschner B., Guandalini S. Is *Lactobacillus* GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000;31(4):453–7.
  65. Bousvaros A., Guandalini S., Baldassano R., Botelho Ch., Evans J. et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Diseases.* 2005;11(9):833.
  66. Guslandi M., Giollo P., Testoni P.A. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* 2000;45(7):1462–4.
  67. Rahimi R., Nikfar S., Rahimi F., Behzad E. et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2008;53(9):2524–31.
  68. Borthakur A., Gill R.K., Tyagi S., Koutsouris A., Alrefai W.A., Hecht G.A., Ramaswamy K., Dudeja P.K. The probiotic *Lactobacillus acidophilus* stimulates chloride/hydroxyl exchange activity in human intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2008;138(7):1355.
  69. Borthakur A., Bhattacharyya S., Kumar A., Anbazhagan A.N., Tobacman J.K., Dudeja P.K. *Lactobacillus acidophilus* Alleviates Platelet-Activating Factor-Induced Inflammatory Responses in Human Intestinal Epithelial Cells. *PLoS One.* 2013;8(10):e75664.
  70. Meijer B.J., Dieleman L.A. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *Journal of clinical gastroenterology.* 2011;45:139–44.
  71. Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y., Hunt R.H. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):500–8.
  72. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M., Fuentes S., Zoetendal E.G., de Vos W.M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368(5):407–15.
  73. Lee C.H., Steiner T., Petrof E.O., Smieja M., Roscoe D., Nematalah A. et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(2):142–9.
  74. Bennet J., Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *The Lancet.* 1989;333(8630):164.

75. Borody T.J., Warren E.F., Leis S., Surace R., Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;37(1):42–47.
76. Kunde S., Pham A., Bonczyk S., Crumb T., Duba M., Conrad H. Jr., Cloney D., Kugathasan S. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:597–601.
77. Rossen N.G., Fuentes S., van der Spek M.J., Tijssen J.G., Hartman J.H., Duflou A., Löwenberg M. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149:110–8.
78. Paramsothy S., Kamm M.A., Kaakoush N.O., Walsh A.J., van den Bogaerde J. et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2017;389:1218–28.
79. Vermeire S., Joossens M., Verbeke K., Wang J., Machiels K. et al. Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10:387–94.
80. Vaughn B.P., Vatanen T., Allegretti J.R., Bai A., Xavier R.J., Korzenik J. et al. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2182–90.
81. Jeon S.R., Chai J., Kim C., Lee C.H. Current Evidence for the Management of Inflammatory Bowel Diseases Using Fecal Microbiota Transplantation. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(8):21.

### Сведения об авторах

**Акиншина Александра Игоревна\*** — аналитик ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: [akinshina@cspmrz.ru](mailto:akinshina@cspmrz.ru);  
119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

**Смирнова Дарья Васильевна** — кандидат химических наук, аналитик, ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

**Загайнова Анжелика Владимировна** — кандидат биологических наук, зав. лабораторией санитарной бактериологии и паразитологии, ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: [milkbacterialab@list.ru](mailto:milkbacterialab@list.ru);  
119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

**Макаров Валентин Владимирович** — кандидат биологических наук, аналитик, ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

**Юдин Сергей Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1.

### Information about the authors

**Alexandra I. Akinshina\*** — Analyst, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.  
Contact information: [akinshina@cspmrz.ru](mailto:akinshina@cspmrz.ru);  
119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10, building 1.

**Darya V. Smirnova** — Cand. Sci. (Chem.), Analyst, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.  
Contact information: 119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10, building 1.

**Anzhelika V. Zagainova** — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory for Sanitary Bacteriology and Parasitology, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.  
Contact information: [milkbacterialab@list.ru](mailto:milkbacterialab@list.ru);  
119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10, bld. 1.

**Valentin V. Makarov** — Cand. Sci. (Biol.), Analyst, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.  
Contact information: 119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10, building 1.

**Sergey M. Yudin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks.  
Contact information: 119121, Moscow, Pogodinskaya str., 10, building 1.

Поступила: 30.10.2018 Принята после доработки: 30.11.2018 Опубликовано: 30.04.2019  
Submitted: 30.10.2018 Revised: 30.11.2018 Published: 30.04.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author