

# Роль бактериальных, грибковых и вирусных инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника

С.И.Ситкин<sup>1,2,3</sup>, Е.Б.Авалуева<sup>1</sup>, И.Г.Бакулин<sup>1</sup>, М.И.Скалинская<sup>1</sup>,  
С.Л.Воробьев<sup>4</sup>, Е.Ю.Павлова<sup>1</sup>, А.И.Хавкин<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>5</sup>Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области,  
Москва, Российская Федерация;

<sup>6</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Белгород, Российская Федерация

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа фенотипически схожих заболеваний, характеризующихся полиорганым поражением с преимущественной локализацией патологического процесса в желудочно-кишечном тракте и условно разделенных на две нозологических формы – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ВЗК тесно связаны с таксономическим и функциональным дисбиозом кишечника, однако до настоящего времени ни одно из исследований не подтвердило, что тот или иной микроорганизм является непосредственной причиной ВЗК в соответствии с постулатами Коха. Крайняя сложность этиологии и патогенеза ВЗК определяет высокий интерес к изучению инфекционного фактора, но не как единственного причинно-значимого, а как триггерного и/или коморбидного. В обзоре обобщены современные данные об участии наиболее важных микроорганизмов (патогенов, условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов) в патогенезе ЯК и БК и рассмотрена их возможная роль в индукции, прогрессировании и течении ВЗК. Обсуждается потенциальная связь между ВЗК и бактериями, относящимися к филумам *Pseudomonadota* (*Proteobacteria*), *Bacillota* (*Firmicutes*), *Actinomycetota* (*Actinobacteria*) и *Spirochaetota*, археями, грибами и эукариотическими вирусами. Наиболее подробно рассмотрены такие бактерии как адгезивно-инвазивные штаммы *Escherichia coli* (AIEC), *Salmonella enterica* Typhimurium, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter concisus*, энтерогапатические виды *Helicobacter* (в том числе *Helicobacter bilis*), *Proteus* spp., *Aeromonas* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridioides difficile*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* и *Brachyspira* spp. Показана вовлеченность метаногенных архей, таких как *Methanobrevibacter smithii* и *Methanosphaera stadtmanae*, в иммуновоспалительные процессы при ВЗК. Рассмотрены провоспалительная роль кишечных грибов *Candida albicans*, продуцирующего цитолитический токсин кандидализин, *Candida tropicalis*, образующего полимикробные биопленки, а также *Debaryomyces hansenii*. Обсуждается роль эукариотических вирусов, таких как герпесвирусы (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека 6), энтеропатогенные вирусы (норовирус), энтеровирус В, вирус гепатита В (*Orthohepadnavirus*), в развитии ВЗК. Особое внимание уделено возможной роли вируса SARS-CoV-2 (COVID-19) как триггера ВЗК.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, инфекции, археи, бактерии, вирусы, грибки, дисбиоз, микробиота кишечника

**Для цитирования:** Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Воробьев С.Л., Павлова Е.Ю., Хавкин А.И. Роль бактериальных, грибковых и вирусных инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. *Инфекционные болезни*. 2023; 21(2): 64–81. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-2-64-81

## The role of bacterial, fungal, and viral infections in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

S.I.Sitkin<sup>1,2,3</sup>, E.B.Avalueva<sup>1</sup>, I.G.Bakulin<sup>1</sup>, M.I.Skalinskaya<sup>1</sup>, S.L.Vorobyev<sup>4</sup>, E.Yu.Pavlova<sup>1</sup>, A.I.Khavkin<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation;

### Для корреспонденции:

Авалуева Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова

Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
ORCID: 0000-0001-6011-0998

Статья поступила 22.04.2023, принята к печати 30.06.2023

### For correspondence:

Elena B. Avalueva, MD, PhD, DSc, Professor of the S.M.Ryss Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University

Address: 41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation  
ORCID: 0000-0001-6011-0998

The article was received 22.04.2023, accepted for publication 30.06.2023

<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>4</sup>National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>5</sup>Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region, Moscow, Russian Federation;

<sup>6</sup>Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of phenotypically similar diseases characterized by multiple organ damage with predominant localization in the gastrointestinal tract and conditionally divided into two nosologies, ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). IBD is closely associated with taxonomic and functional dysbiosis, however, to date, no study has confirmed that a single specific microorganism is the direct cause of IBD according to Koch's postulates. The complexity of the etiology and pathogenesis of IBD determines the high interest in studying the infectious factor, not as the only causally significant factor, but as a trigger and/or comorbid one. The review summarizes current data on the involvement of the most important microorganisms (pathogens, opportunistic microorganisms, and pathobionts) in the pathogenesis of UC and CD and considers their possible role in the induction, progression, and course of IBD. A possible relationship between IBD and bacteria belonging to the phyla *Pseudomonadota* (Proteobacteria), *Bacillota* (Firmicutes), *Actinomycetota* (Actinobacteria), and *Spirochaetota*, archaea, fungi, and eukaryotic viruses is discussed. Bacteria such as adhesive-invasive strains of *Escherichia coli* (AIEC), *Salmonella enterica* Typhimurium, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter concisus*, enterohepatic species of *Helicobacter* (including *Helicobacter bilis*), *Proteus* spp., *Aeromonas* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridioides difficile*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* and *Brachyspira* spp. The involvement of methanogenic archaea, such as *Methanobrevibacter smithii* and *Methanosphaera stadtmanae*, in immunoinflammatory processes in IBD has been shown. The pro-inflammatory role of intestinal fungi *Candida albicans*, which produces the cytolytic toxin candidalysin, *Candida tropicalis*, which forms polymicrobial biofilms, and *Debaryomyces hansenii*, has been revealed. The role of eukaryotic viruses such as herpesviruses (cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, human herpesvirus 6), enteropathogenic viruses (norovirus), enterovirus B, hepatitis B virus (*Orthohepadnavirus*) in the development of IBD is discussed. Particular attention is paid to the possible role of the SARS-CoV-2 (COVID-19) virus as a trigger of IBD.

**Key words:** inflammatory bowel disease, infections, archaea, bacteria, viruses, fungi, dysbiosis, gut microbiota

**For citation:** Sitkin S.I., Avalueva E.B., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Vorobyev S.L., Pavlova E.Yu., Khavkin A.I. The role of bacterial, fungal, and viral infections in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Infekc. bolezni* (Infectious Diseases). 2023; 21(2): 64–81. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2023-2-64-81

Электронная версия

**М**икробиом человека представляет собой сложную совокупность сообществ различных микроорганизмов, обитающих на коже, в ротовой полости, дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), мочевыводящих и репродуктивных путях и других биотопах [1]. По сути, человек является живой экосистемой – суперорганизмом, в котором причудливым образом переплелись эукариотические клетки нашего организма, прокариотические клетки бактерий и архей, вирусы, грибы и простейшие [2].

Разные биологические ниши, в которых живут микроорганизмы, – биотопы – различаются по температуре, влажности, структуре поверхности, доступности кислорода и питательных веществ, а также по характеру взаимодействия с иммунной системой хозяина. Кишечник является наиболее плотно колонизированной анатомической нишей, и связанная с этим биотопом микробиота обуславливает как локальные, так и системные физиологические и патологические процессы в организме человека [1].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), тесно связаны с изменением состава и функций кишечной микробиоты – таксономическим и функциональным дисбиозом [3], однако до настоящего времени ни одно из многочисленных исследований не подтвердило, что тот или иной микроорганизм является непосредственной причиной ВЗК в соответствии с постулатами Коха [4].

Тем не менее, в свете современных представлений о роли инфекций в этиопатогенезе ВЗК, отдельные микроорганизмы могут выступать не как основные (необходимые) причинные факторы, без которых возникновение заболевания невозможно, а как дополнительные причинные факторы – триггерные, инициирующие или усиливающие воспале-

ние [5]. Кроме того, инфекции могут лежать в основе дисбиотических изменений микробиоты кишечника, способствующих развитию ВЗК и прогрессированию заболевания [6]. Особое значение в этой связи имеют инвазивные бактериальные патогены и вызванные ими инфекции, которые могут стать опасными для жизни (например, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и др.) [7].

Исследования показывают, что некоторые инфекции чаще встречаются у пациентов с ЯК и нередко связаны с тяжелым течением заболевания, резистентностью к кортикостероидам, высокой частотой колэктомии и неблагоприятным прогнозом. Группой британских исследователей было проведено исследование, в котором оценивались риск развития и факторы риска распространенных инфекций у пациентов с ВЗК ( $n = 18\,829$ ) по сравнению с соответствующей контрольной группой ( $n = 73\,316$ ) на основе сопоставимого когортного анализа (2014–2019 гг.) с акцентом на коморбидность, медикаментозное лечение, лимфопению и нейтропению. В исследовании использовалась сетевая база данных Великобритании. Риск общих, вирусных и желудочно-кишечных инфекций, а также предикторы распространенных инфекций оценивались с помощью многомерной модели пропорциональных рисков Кокса. В результате было показано, что пациенты с ВЗК чаще обращались в первичную медико-санитарную службу с признаками инфекций за период исследования в 2014–2019 гг., включая инфекции верхних дыхательных путей, острый бронхит, инфекции кожи, желудочно-кишечные инфекции, опоясывающий герпес, инфекции мочеполовых путей (только больные ЯК) и пневмонию (только пациенты с БК), чем люди из контрольной группы

(46 vs. 37%). Лечение пероральными глюкокортикоидами, иммунотерапией и биологической терапией (но не 5-АСК) было связано с дополнительным риском инфекции. Риск инфекций был выше у пациентов с ЯК и БК по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) [8], как и в предыдущих исследованиях [9, 10]. Авторами было также показано, что инфекции ЖКТ чаще встречаются у людей с ВЗК [8].

Аналогичные результаты получены при изучении историй болезни детей в возрасте  $<18$  лет с первым диагнозом ВЗК в шведском общенациональном регистре здравоохранения (2002–2017 гг.;  $n = 5767$ ), в котором также было показано, что дети с ВЗК имеют повышенный риск серьезных инфекций, требующих госпитализации, по сравнению с общей популяцией [11, 12].

Помимо рассмотрения инфекционного фактора в качестве этиологического или потенцирующего патологический процесс при ВЗК, существует еще один важный аспект рассматриваемой проблемы – обусловлено ли развитие инфекции при ВЗК терапевтическими вмешательствами, а именно иммунодепрессантами, в т.ч. препаратами генно-инженерной биологической терапии (ГИБП), или самим заболеванием. Взаимосвязь между ВЗК, инфекциями и терапевтической иммуносупрессией является спорной: внедрение и повсеместное использование новых лекарственных средств, включая биологические агенты и малые молекулы, может способствовать развитию оппортунистических инфекций, распознать которые бывает трудно, но повышенный риск инфекций у пациентов с ВЗК, получающих иммуносупрессивную терапию, также может быть связан и с тяжестью заболевания, поскольку иммуносупрессия необходима при сложном течении ВЗК [13]. Но, несомненно, возникающие инфекции чрезвычайно важны, поскольку они связаны с заболеваемостью или смертностью, проблемами в отношении эффективности лечения, течением и прогнозом ВЗК [14]. Так, при проведении обсервационного многоцентрового ретроспективного исследования пациентов с ВЗК было установлено, что распространенность соответствующих инфекций в течение жизни в общей когорте пациентов ( $n = 6914$ ) составила 3%, а среди пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты ( $n = 4202$ ), – 5%. Но несмотря на то, что инфекции в данной когорте встречались редко, именно они являлись одной из основных причин смерти при ВЗК. Наиболее частыми видами инфекций были респираторные, кишечные и мочевые, наиболее частыми оппортунистическими инфекциями – туберкулез (распространенность 2,6/1000) и опоясывающий герпес (распространенность 3,9/1000). Инфекция опоясывающего герпеса была связана с приемом тиапуринов отдельно или в сочетании с анти-ФНО-препаратами в 75% случаев, в то время как туберкулез был связан с анти-ФНО-терапией у 94% пациентов. Исследователи сделали вывод, что инфекции у пациентов с ВЗК, по-видимому, связаны с иммуносупрессией, так как в период, когда пациенты имели активное заболевание, но еще не начали принимать иммунодепрессанты, количество инфекций было явно ниже [15].

Наряду с рисками повышенной заболеваемости у пациентов с ВЗК вследствие иммуносупрессивной терапии, показано, что ряд других факторов обуславливают риск развития

кишечного дисбиоза и инвазивных бактериальных инфекций у данной группы пациентов. К ним относятся недостаточность питания и связанная с недоеданием иммунная дисфункция, «западная диета», лекарственные препараты, хирургические осложнения, связанные с ВЗК. Так же как и в общей популяции, старение, ожирение и сопутствующие заболевания являются дополнительными факторами риска иммунной дисрегуляции и бактериальных инфекций [3, 16–18].

В настоящее время получены данные о возможной связи энтеротоксигенных штаммов *Bacteroides fragilis*, *Campylobacter concisus*, *Clostridioides difficile*, патобионтных штаммов *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Fusobacterium* spp., энтерогепатических видов *Helicobacter*, *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, *Rhodococcus* spp., *Stenotrophomonas* spp., обладающих провоспалительными эффектами, с последующим развитием ВЗК. Другие патогенные/условно-патогенные микроорганизмы и патобионты при определенных условиях (например, у пациентов с генетической предрасположенностью к ВЗК) также могут участвовать в патогенезе указанной группы заболеваний, обуславливая развитие дисбиоза кишечника и усугубляя нарушения кишечной барьерной функции [3, 4, 19].

**Целью данной работы** явилось обобщение имеющихся современных данных об участии наиболее важных микроорганизмов (патогенов, условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов) в патогенезе ЯК и БК. Для написания обзора нами был проведен поиск доступной литературы в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU. В работу также включены собственные наблюдения авторов, в частности, все фотографии, включенные в работу, выполнены в Национальном центре клинической морфологической диагностики (Санкт-Петербург) и являются собственностью авторов. Использованы MeSH-термины: adult, Immunocompromised host, Immunosuppression therapy/adverse effects\*, Infections/immunology, Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, Opportunistic infection, Microbiome, Adherent-invasive *Escherichia coli*, Gastrointestinal infection, Human infection, Intestinal colonization; ключевые слова, использованные для поиска: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, микробиом, бактериальные инфекции, грибковые инфекции, вирусные инфекции, оппортунистические инфекции и некоторые другие.

### **Протеобактерии (*Pseudomonadota*)**

Наиболее часто обсуждается возможная связь между ВЗК и грамотрицательными бактериями, относящимися к филуму *Pseudomonadota* (ранее известному как *Proteobacteria*), такими как *E. coli* (патобионтные штаммы), *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp. (класс *Gammaproteobacteria*), *Campylobacter* spp., энтерогепатические виды *Helicobacter* (класс *Epsilonproteobacteria*) и др. [5, 10].

### ***Escherichia coli***

Более 125 лет *E. coli* известна как «безвредный» комменсал ЖКТ теплокровных животных и используется в профессиональной речи как «лабораторная рабочая лошадка» [36]. Однако установлено, что кишечная палочка за счет приобретения и потери генов может реализовывать патогенные

эффекты, вызывая широкий спектр заболеваний человека, поражая ЖКТ, мочевыводящие пути, центральную нервную систему и пр. В настоящее время известны шесть основных диареогенных патотипов *E. coli*: энтеропатогенная *E. coli* (EPEC), *E. coli*, продуцирующая шига-токсин (STEC) (например, энтерогеморрагическая *E. coli* [EHEC]), *Shigella*/энтероинвазивная *E. coli* (EIEC), энтероагрегатная *E. coli* (EAEC), диффузно-адгезивная *E. coli* (DAEC), энтеротоксическая (энтеротоксигенная) *E. coli* (ETEC), а также относительно новый патотип (известен с конца 1990-х гг.) – адгезивно-инвазивная *E. coli* (AIEC) [20].

Адгезивно-инвазивные штаммы *E. coli* и некоторые ее специфические подтипы (например, *E. coli* B<sub>2</sub>), в отличие от обычных (комменсальных) штаммов кишечной палочки, являются провоспалительными патобионтами [21].

Генетически AIEC очень близки к внекишечной патогенной *E. coli* [ExPEC], которая включает уropathогенную *E. coli*, а также штаммы, связанные с неонатальным менингитом [22]. Тем не менее штаммы ExPEC редко обладают признаками адгезии, инвазии и внутриклеточной репликации, которые идентифицируют патотип AIEC [23].

Исследованиями показано, что патобионтные штаммы *E. coli* могут играть важную роль в патогенезе ВЗК, индуцируя провоспалительные реакции в слизистой оболочке кишечника и обуславливая специфические изменения микробиоты (дисбиоз кишечника) у генетически восприимчивых лиц [24].

Установлено, что изоляты *E. coli* от пациентов с ВЗК имеют различные гены вирулентности, обладают способностью к адгезии, инвазии в эпителиальные клетки кишечника, экстенсивному выживанию в макрофагах и связью с повышенной экспрессией фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-17 (ИЛ-17) [25], а специфические штаммы *E. coli*, выделенные от больных ЯК, могут секретировать  $\alpha$ -гемолизин ( $\alpha$ -hemolysin,  $\alpha$ -hly), разрушающий плотные контакты эпителия и способствующий нарушению целостности кишечного барьера и прогрессированию воспаления [26].

Большинство изолятов AIEC при ВЗК, как показали генетические исследования, принадлежат к филогенетическим группам *E. coli* D и B<sub>2</sub>. Основываясь на убедительных доказательствах роли AIEC в развитии воспаления в кишечнике и обострения ВЗК, Kamali Dolatabadi R. и соавт. в 2020 г. опубликовали систематический обзор и мета-анализ, в котором была дана оценка распространенности AIEC-изолятов и их филогенетического группирования у пациентов с ВЗК. Показано, что совокупная распространенность изолятов AIEC у пациентов с ВЗК, БК, ЯК и в группе контроля составила соответственно 28% (95% ДИ: 18–39%), 29% (95% ДИ: 20–40%), 13% (95% ДИ: 1–30%) и 9% (95% ДИ: 3–19%), а наиболее частой филогруппой AIEC при ВЗК, БК и в контрольной группе была *E. coli* B<sub>2</sub> [27]. Также было установлено, что колонизация специфическими подтипами кишечной палочки, например *E. coli*, относящейся к филогенетической группе B<sub>2</sub>, была значимо связана с ЯК. Однако дизайн исследования не позволил авторам установить, приводит ли колонизация *E. coli* B<sub>2</sub> к развитию ЯК, или же, наоборот, наличие ЯК повышает риск колонизации [28].

Имеются доказательства, что пациенты с БК имеют повышенные титры сывороточных антител (АТ) против *E. coli*, особенно против белка наружной мембраны С (OmpC), и уровень этих АТ прямо коррелирует с тяжестью заболевания и может использоваться в качестве индикатора тяжести и прогрессирования БК [29].

Однако, несмотря на наличие вполне убедительных доказательств участия адгезивно-инвазивных и других патобионтных штаммов кишечной палочки в развитии ВЗК, клиническое значение этого факта подлежит уточнению [30]. В настоящее время считается, что AIEC не является ни комменсалом, ни настоящим патогеном, а представляет собой патобионт, который быстро размножается в кишечнике хозяина и может способствовать патогенезу ВЗК, вызывая особое AIEC-опосредованное воспаление [31].

### ***Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp.**

В крупном датском популяционном когортном исследовании был выявлен повышенный риск развития ВЗК, как ЯК, так и БК, у лиц, перенесших гастроэнтерит, вызванный *Salmonella* spp. или *Campylobacter* spp. (коэффициент риска = 2,9; 95% ДИ: 2,2–3,9) [32]. В более поздних исследованиях было установлено, что *Salmonella enterica* subsp. *enterica* (серовары Typhi и Paratyphi A) в фекалиях у пациентов с ЯК выявляется значимо чаще, чем у здоровых лиц (79,7% vs. 16,3%;  $p < 0,001$ ) [33]. Показано, что *S. enterica* subsp. *enterica* серовар Typhimurium имеет несколько генов вирулентности, расположенных в пяти островках патогенности (SPI), наиболее важными и более изученными из которых являются SPI-1 и SPI-2, кодирующие системы секреции III типа (T3SS). T3SS обеспечивает контакт-зависимую транслокацию различных эффекторных белков в эукариотическую цитоплазму: SPI-1 позволяет сальмонелле проникать в эпителиальные клетки, а SPI-2 – выживать и реплицироваться внутри фагоцитарных клеток. Благодаря этому механизму *S. enterica* Typhimurium, скорее всего, может способствовать развитию ВЗК у людей с генетической предрасположенностью. Возможно, что и пациенты с уже имеющимся ВЗК будут более восприимчивы к инфекции *S. enterica* Typhimurium, которая, в свою очередь, может ухудшить течение ЯК или БК [34].

*Campylobacter jejuni* является ведущим возбудителем зоонозных заболеваний и основной причиной бактериального гастроэнтерита, передающегося через пищу, с более чем 96 млн случаев в мире ежегодно. Уровень заражения людей зоонозными пищевыми инфекциями *C. jejuni* неуклонно растет, что создает значительную нагрузку на общественное здравоохранение [35]. Этот микроорганизм колонизирует кишечный тракт цыплят в качестве комменсала, но при заражении человека вызывает различные заболевания [36, 37]. Основной путь передачи данной бактерии человеку происходит при употреблении в пищу неправильно приготовленного мяса птицы. Иногда источником заражения *C. jejuni* может быть тесный контакт с инфицированными домашними животными, особенно такими, как молодые собаки с диареей [38].

Как правило, инфекция *C. jejuni* может длиться до 2 нед., проявляться водянистой или кровавой диареей, степень тяжести которой может варьировать от невоспалительной



и самокупирующейся до тяжелой и воспалительной. Около 500 живых бактерий достаточно для эффективной колонизации просвета кишечника и последующей транслокации высокоподвижных патогенов из просвета кишечника в слой эпителиальных клеток, где в ответ на бактериальные эндотоксины путем активации врожденной иммунной системы индуцируется воспаление [37]. Заболевание может проходить самостоятельно у здоровых людей, в то время как осложнения чаще всего возникают у детей, пожилых людей или лиц с ослабленным иммунитетом. В качестве возможных долгосрочных последствий кампилобактериоз может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, включая синдромы Миллера–Фишера или Гийена–Барре, реактивный артрит и ВЗК [39]. Интересно, что по сравнению с другими кишечными патогенами *C. jejuni* содержит лишь относительно небольшой набор известных факторов вирулентности. В то время как другие патогены, такие как *Salmonella*, *Yersinia* или *Listeria*, обладают широким набором различных токсинов, систем секреции и эффекторных молекул, *C. jejuni* имеет относительно ограниченное количество идентифицированных факторов, связанных с заболеванием, а взаимодействие модулируемых апоптотических и антиапоптотических сигнальных путей до сих пор полностью не изучено [37].

У небольшого числа людей после эпизода острого кампилобактериоза может развиться ВЗК. Полагают, что *C. jejuni* хотя и не действует в качестве этиологического воспалительного стимула при ВЗК, он, по-видимому, инициирует и/или усугубляет воспаление у пациентов с генетической предрасположенностью к ВЗК, что может быть связано с потерей барьерной функции кишечного эпителия и неспособностью иммунной системы таких больных подавлять воспаление в кишечнике [40]. Сопутствующая инфекция *C. jejuni* также ухудшает клинические исходы у больных ЯК [41].

В последнее время обсуждается возможная роль в патогенезе ВЗК и других видов *Campylobacter*, в частности *C. concisus*, грамотрицательной бактерии ротовой полости человека, связанной с поражением пародонта, в т.ч. с гингивитом и периодонтитом [42]. Экспериментальные исследования показали, что Zot-положительные штаммы *C. concisus* (штаммы, несущие ген *Zot* [zonula occludens toxin] – токсина плотных контактов, продуцируемого *Vibrio cholerae*), могут служить триггером развития ВЗК, вызывая первичные нарушения барьерной функции кишечника (апоптоз кишечного эпителия, индукцию продукции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8, эпителиальными клетками и макрофагами) [43, 44]. Исследования показали, что у пациентов с ВЗК наблюдается более высокая распространенность *C. concisus* по сравнению со здоровым контролем [4].

### ***Helicobacter* spp.**

Мета-анализ, включавший 33 исследования (4400 пациентов с ВЗК и 4763 пациентов контрольных групп), выявил значимую отрицательную связь между инфекцией *Helicobacter pylori* и ВЗК, что позволило авторам сделать вывод о возможной «защитной» роли *H. pylori* в развитии ЯК и БК [45]. Результаты другого мета-анализа (14 исследований, 306 больных ЯК, 433 пациента с БК, 668 пациентов из контрольных групп) подтвердили, что *H. pylori* не связан с разви-

тием ВЗК, но выявили возможную связь энтерогепатических видов *Helicobacter* (EHS) с БК и ЯК [46]. Еще один систематический обзор и мета-анализ продемонстрировал, что энтерогепатические виды *Helicobacter*, а также *Campylobacter* spp. (в частности, грамотрицательные бактерии ротовой полости *C. concisus* и *C. showae*), значимо связаны с повышенным риском развития ВЗК, в то время как между инфекцией *H. pylori* и ВЗК была выявлена значимая отрицательная связь [47]. Авторы предположили, что *H. pylori* может оказывать положительное иммуномодулирующее действие при ВЗК.

Однако недавно было показано, что риск развития ВЗК был снижен не только у *H. pylori*-положительных пациентов с гастритом, дуоденитом или язвенной болезнью, но и у тех, кто получил эрадикационную терапию *H. pylori* (по крайней мере, в течение первых 5 лет после эрадикации) [48]. Этот вывод не согласуется с исследованиями, показавшими, что эрадикация *H. pylori* может увеличить риск развития ВЗК или способствовать рецидиву ВЗК [47].

Понимание наличия или отсутствия причинно-следственной связи между *H. pylori* и ВЗК имеет важное клиническое значение, вопрос о том, следует ли проводить эрадикацию в каждом случае инфекции *H. pylori*, в том числе в бессимптомных случаях. Поэтому мы предположили, что между инфекцией *H. pylori* и ВЗК может существовать непрямая связь, связанная со статусом фукозиллирования муциновых гликанов в ЖКТ [49]. Суть гипотезы заключается в том, что повышенная экспрессия гена  $\alpha(1,2)$ -фукозилтрансферазы 2 (*FUT2*) в слизистой оболочке ЖКТ может опосредовать как инфицирование *H. pylori*, так и защиту от ВЗК через механизм, не зависящий от *H. pylori*. Если гипотеза верна, то причинно-следственная связь между *H. pylori* и пониженным риском развития ВЗК маловероятна [49, 50]. Поскольку эрадикация *H. pylori* не меняет статус фукозиллирования муциновых гликанов, она не повлияет и на риск развития ВЗК. Возможно, существуют и другие механизмы, связанные с иммуномодуляцией или микробиомом кишечника, объясняющие сосуществование *H. pylori* и сниженный риск ВЗК, а также отсутствие повышенного риска ВЗК после эрадикационной терапии [50].

С другой стороны, можно предположить, что несекреторный фенотип *FUT2* (около 20% популяции с мутацией потери функции *FUT2*) увеличивает риск развития ВЗК во многом за счет повышения восприимчивости к другим бактериальным патогенам, например, к *S. enterica* Typhimurium и *E. faecalis* [51, 52]. В России нефункциональный аллель А полиморфного локуса rs602662 гена *FUT2* (несекреторный фенотип *FUT2*) встречается примерно у каждого третьего. Предполагается, что наличие аллеля А может не препятствовать проникновению *H. pylori* в организм, однако создает неблагоприятные условия для преодоления слоя пристеночной слизи и адгезии к эпителию, опосредуя стертую клиническую картину или даже отсутствие клинических симптомов инфекции *H. pylori* (рис. 1) [51].

Из энтерогепатических видов *Helicobacter* возможное участие в патогенезе ВЗК у человека могут принимать такие виды, как *H. canadensis*, *H. canis*, *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. pullorum*, *H. winthamensis* и *H. bilis* (ранее известный как *Helicobacter* sp. Flexispira taxon 8) [53]. *H. bilis*, например,

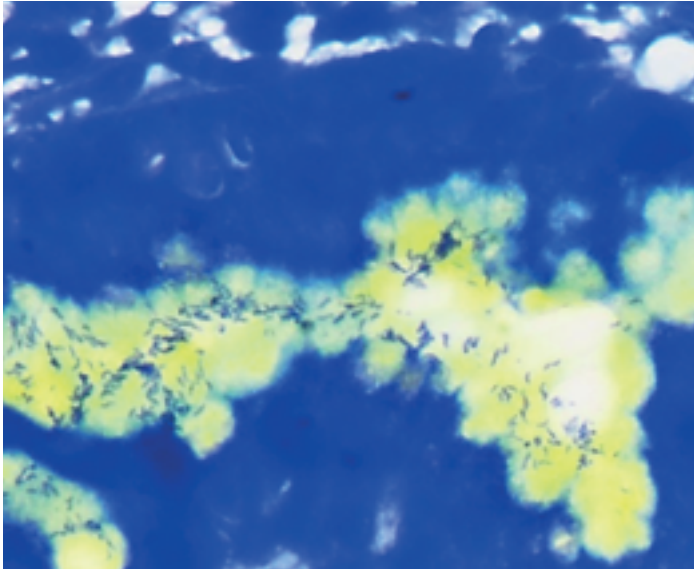


Рис. 1. *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка пациента с язвенным колитом (окраска альциановым желтым–тулоидиновым синим,  $\times 600$ ).

Fig. 1. *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa of a patient with ulcerative colitis (alcian yellow–tuloidine blue stain,  $\times 600$ ).

может способствовать развитию ВЗК, вызывая aberrантные иммунные реакции в организме хозяина [54].

#### ***Proteus* spp.**

Виды *Proteus*, члены семейства *Enterobacteriaceae*, обычно считаются кишечными комменсалами и чаще всего признаются причиной инфекций мочевыводящих путей. *Proteus* spp. являются грамотрицательными бациллами и факультативными анаэробами, относящимися к *Gammaproteobacteria* и внутри этой бактериальной линии к семейству *Morganellaceae*, которое также включает *Morganella* и *Providencia* spp. Представители этих родов обычно вызывают инфекции мочевыводящих путей, а также холангиты, абсцессы печени и сепсис [55]. Однако недавняя идентификация *Proteus* spp. в качестве потенциальных патогенов при рецидиве БК после резекции кишечника послужила стимулом для изучения их потенциальной роли в патогенезе ВЗК [56].

*Proteus* может колонизировать устройства медицинского назначения в ЖКТ, включая вентрикулоперитонеальные шунты, назогастральные зонды, билиарные зонды и панкреатические стенты, трахеопищеводные голосовые протезы [57]. Было показано, что *Proteus* spp. могут контаминировать гастроскопы и колоноскопы при неадекватной дезинфекции [58]. Инфекция также может начаться в условиях больницы из-за загрязнения окружающей среды: *Proteus vulgaris* сохраняется на сухих твердых поверхностях до 2 дней [59]. Имеются сообщения о внутрибольничных и внебольничных вспышках, связанных с передачей инфекции от человека к человеку [60].

В настоящее время предполагается, что может существовать связь между наличием кишечных *Proteus* и ВЗК, особенно БК [61]. Ambrose N.S. и соавт. использовали культуральные методы для сравнения выделения патогенных кишечных бактерий из серозной оболочки подвздошной кишки и бры-

жеечных лимфатических узлов у 45 пациентов с БК. Из 12 пациентов с положительными серозными культурами 33% были *Proteus*-положительными [62]. В другом исследовании, выполненном с использованием микрочипов, где сравнивали пациентов с активной БК со здоровой контрольной группой, было выявлено чрезмерное представительство видов *Proteus* в целом и *P. vulgaris* в частности [63]. Mondot S. и соавт. на основании изучения микробиома у 20 пациентов с БК, перенесших резекцию подвздошной кишки, установили, что наличие операционной таксономической единицы (OTU) *Proteus mirabilis* является предиктором рецидива заболевания через 6 мес. после операции [64]. Seo S.U. и соавт. продемонстрировали, что при колонизации *P. mirabilis* имеет место выраженный провоспалительный ответ, обусловленный ИЛ-1 $\beta$  и связанный с активностью заболевания у пациентов с ВЗК. При этом эффективность индукции ИЛ-1 $\beta$  аналогична таковой у патогенных видов *Salmonella* [65]. Полагают, что *P. mirabilis* может действовать как патобионт и играть решающую роль в патогенезе ВЗК (БК?): при ВЗК повышаются локальные концентрации индуцируемой синтазы оксида азота, что приводит к высоким уровням нитратов, которые могут метаболизироваться только микробиотой. Это способствует размножению бактерий, способных метаболизировать нитраты в анаэробных условиях, обеспечивая преимущество в выживании и рост популяции *Proteus* spp. и других нитрат-редуцирующих представителей *Enterobacteriaceae* [55, 66]. Недавно было обнаружено, что *P. mirabilis* более распространен в слизистой оболочке и фекалиях пациентов с БК, но до сих пор не ясно, представляет ли обогащение кишечного микробиома *Proteus* spp. у пациентов с БК косвенную связь, или же *Proteus* функционально способствует воспалению, прогрессированию и рецидиву болезни [55].

Последние научные данные свидетельствуют о том, что коинфекция энтероцитов *Candida albicans* и *P. mirabilis* может привести к повышенному повреждению клеток-хозяев, опосредованному гемолизинем HpmA *Proteus*. *C. albicans* способствует вирулентности *P. mirabilis* с помощью контактно-зависимых и контактно-независимых растворимых факторов. Это подтверждает мнение о том, что определенные комбинации грибов и бактерий могут приводить к повышению вирулентности в таких нишах, как кишечник, и, следовательно, могут способствовать транслокации и диссеминации микроорганизмов [67].

#### ***Aeromonas* spp.**

Виды *Aeromonas* являются грамотрицательными, факультативно-анаэробными и жгутиковыми бациллами. В роду *Aeromonas* насчитывается 17 различных видов, но 3 наиболее часто выделяемые у человека – *A. hydrophila*, *A. caviae* и *A. veronii*. *Aeromonas* во всем мире в основном присутствуют в водной среде, включая пресные, питьевые и загрязненные воды, а также в сточных водах, почве, мясных продуктах и морепродуктах [68]. Диарея является наиболее распространенным симптомом инфекции *Aeromonas* и часто сопровождается тошнотой и рвотой. Также описаны кровавая диарея с болью в животе и хроническая вялотекущая диарея [69, 70]. Тяжесть заболевания варьирует от острой самокупирующейся диареи до сепсиса с летальным исходом.

Инфекция *Aeromonas* также может проявляться разнообразным спектром внекишечных симптомов, таких как инфекции кожи или мягких тканей, целлюлит или фасциит, холангит и септицемия. Потенциально могут быть поражены раны, кожа, кости, сердце, легкие, глаза и др. В большинстве отчетов случаи заражения людей *Aeromonas* классифицируются как явления, вызванные «редкими» или «необычными» микроорганизмами, так как другие роды бактерий, вызывающие те же клинические симптомы, чаще встречаются на госпитальном уровне. Поэтому рекомендуется исключить инфекцию *Aeromonas* вместе с другими распространенными энтеропатогенами, такими как *Campylobacter* spp., *Shigella* или *Salmonella*. Следует отметить, что одной из специфических характеристик рода *Aeromonas* является ненадежная фенотипическая идентификация с помощью традиционных биохимических тестов или коммерческих систем [71].

Инфекция *Aeromonas* почти не изучалась у пациентов с ВЗК, и о ней сообщалось только в виде описания отдельных клинических случаев. В недавнем ретроспективном обсервационном исследовании провели оценку тяжести течения инфекции *Aeromonas* у пациентов с диареей, в т.ч. и с ВЗК, с положительным посевом кала на *Aeromonas*. За 3 года было выявлено 98 пациентов, у 11% из них ранее было диагностировано ВЗК (у 4 – ЯК и у 7 – БК). Больные с ВЗК, включенные в исследование, чаще получали иммуносупрессивную терапию, а пациенты без ВЗК страдали от большего количества сопутствующих заболеваний [72]. Lobatón T. и соавт. наблюдали 11 случаев инфекции *Aeromonas* у пациентов с ВЗК за 3-летний период. Авторы описали особенности инфекции и сравнили с контрольной группой из 66 пациентов без ВЗК, изучив влияние инфекции *Aeromonas* на течение ВЗК. Так, было показано, что *Aeromonas* вызывал, как правило, легкие кишечные расстройства в группе пациентов без ВЗК и более тяжелые у пациентов с ВЗК. *A. veronii* чаще встречался у пациентов с ВЗК и ассоциировался с неблагоприятными клиническими исходами. Авторы пришли к выводу, что инфекция *Aeromonas* может быть как триггером возникновения и обострений ВЗК, так и проявляться в виде гастроэнтерита без влияния на течение ВЗК. Также установлено, что с клинической и эндоскопической точки зрения колит, не связанный с ВЗК, и колит при ВЗК, вызванный *Aeromonas*, могут быть неразличимы. Однако гистологические признаки более типичны для инфекционного колита, чем для ВЗК [73].

Таким образом, существуют предположения, что *Aeromonas* является пусковым механизмом обострений ВЗК и пусковым механизмом развития колита *de novo* у пациентов без ВЗК [74]. Также сообщалось о случаях инфекции средней и тяжелой степени без какого-либо влияния на течение ВЗК [75]. Необходимы дополнительные проспективные исследования с более крупными когортами, контролируемые бессимптомными пациентами, чтобы прояснить роль *Aeromonas* как у пациентов с ВЗК, так и без него.

#### ***Klebsiella* spp.**

В ряде метагеномных клинических исследований была показана возможная роль *Klebsiella pneumoniae* в патогенезе ВЗК (Университет Цзянсу, КНР) [76]. В 4 географически

различных когортах ВЗК идентифицирована клада штаммов *K. pneumoniae*, отличающаяся уникальной устойчивостью к антибиотикам и сигнатурой мобилома, тесно связанной с активностью и тяжестью ВЗК. Результаты недавних мультиомик-исследований дают полное основание рассматривать эту бактерию в качестве потенциальной терапевтической мишени у пациентов с ВЗК, например для фаготерапии с помощью фаговых коктейлей, нацеленных на определенные штаммы *K. pneumoniae* [77]. Возможный механизм участия *K. pneumoniae* в развитии ЯК связан с активацией каспазы-11 и высвобождением ИЛ-18 в эпителиальных клетках кишечника [78].

Предполагаемая связь между другим условно-патогенным микроорганизмом (патобионтом) – *Klebsiella oxytoca* (грамотрицательная бактерия, которая продуцирует цитотоксин тилливалин [англ. *tillivalline*] и вызывает антибиотик-ассоциированный геморрагический колит) – и обострениями ЯК не подтвердилась [79].

#### ***Yersinia enterocolitica***

Высказывались предположения о возможном участии *Y. enterocolitica* (например, штамма O:3) в патогенезе ВЗК, однако убедительных данных в пользу этой гипотезы пока не получено [80]. Тем не менее показано, что *Y. enterocolitica* способна продуцировать соединения, например эффекторный белок YopE, которые могут быть связаны с иммунопатогенезом ВЗК [81]. Риск развития болезни Крона повышен у людей, перенесших инфекцию *Y. enterocolitica* [10], а у 11% пациентов с впервые выявленной болезнью Крона выявляется и инфекция *Y. enterocolitica* [82].

#### ***Bacillota (Firmicutes)***

Некоторые грамположительные патогенные/условно-патогенные бактерии филума *Bacillota* (ранее известного как *Firmicutes*), например *C. difficile*, также могут быть связаны с ВЗК [19]. Обсуждается и возможная роль энтерококков и стафилококков в развитии ВЗК.

#### ***Clostridioides (Clostridium) difficile***

Инфекция *C. difficile* (грамположительная спорообразующая бактерия, токсигенные штаммы которой являются основной причиной антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита), по некоторым данным, может ухудшать прогноз у пациентов с ЯК, повышая риск колэктомии, послеоперационных инфекционных осложнений и увеличивая летальность [83]. Мета-анализ, включавший 5 исследований ( $n = 2380$ ), показал, что больные ЯК с сопутствующей инфекцией *C. difficile* значимо чаще подвергаются хирургическим вмешательствам, чем пациенты с ЯК, не сопровождающимся инфекцией *C. difficile* (ОШ = 1,76, 95% ДИ: 1,36–2,28). При этом у пациентов с тяжелым ЯК в фазе обострения колонизация даже нетоксигенными штаммами *C. difficile* может значимо увеличить потребность в проведении экстренной колэктомии (ОШ = 9,4, 95% ДИ: 1,08–82,0) [84].

Тем не менее связь между инфекцией *C. difficile* и ЯК не является специфической. Результаты исследования, проведенного в МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, показали,



что среди пациентов с ЯК частота выявления токсинов *C. difficile* хотя и была достаточно высокой (37,2%), но не отличалась от таковой среди всех пациентов с диареей (39,1%). При этом в группе больных с «прочими заболеваниями», сопровождающимся диареей, включая синдром раздраженного кишечника, рак толстой кишки, ишемический колит, целиакию, инфекция *C. difficile* была выявлена в 65,4% случаев, то есть в 2 раза чаще, чем в группах пациентов с ЯК (37,2%), БК (31,6%) и хроническим панкреатитом (36,2%) [85].

С учетом имеющихся в научной литературе данных можно предположить, что инфекция *C. difficile*, скорее всего, развивается вторично, т.е. уже на фоне имеющегося ВЗК, усугубляя имеющиеся нарушения кишечного барьера и утяжеляя течение заболевания. Факторами, способствующими повышенному риску колонизации *C. difficile* у больных ВЗК, могут быть нарушения микробиоценоза кишечника (дисбиоз), а также применение глюкокортикостероидов и других лекарственных препаратов [86]. Стоит отметить, что недавнее исследование показало, что оба заболевания (и ВЗК, и инфекция *C. difficile*) имеют схожие сигнатуры кишечной микробиоты [87]. Синергические эффекты представителей кишечной микробиоты потенциально могут объяснить механизмы, лежащие в основе более тяжелого течения заболевания у пациентов с ВЗК и сопутствующей инфекцией *C. difficile*.

### Энтерококки

Еще в 1975 г. van der Wiel-Korstanje J.A. и Winkler K.C. показали, что у пациентов с ЯК наблюдается практически стократное увеличение количества стрептококков группы D (в 1984 г. стрептококки группы D *S. faecalis* и *S. faecium* были реклассифицированы в энтерококки – *E. faecalis* и *E. faecium* соответственно), а также снижение числа бифидобактерий в фекалиях по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы [88]. Так, у 84% пациентов с ЯК уровень энтерококков находился в диапазоне  $10^8$  –  $5 \times 10^9$  КОЕ/г фекалий, в то время как у здоровых лиц энтерококки были представлены только  $10^5$ – $10^7$  КОЕ/г. Увеличение количества энтерококков у больных ЯК сопровождалось и увеличением их разнообразия. Так, если у здоровых лиц выделяли по 1–2 подвида стрептококков, то у больных ЯК – по 3–4 подвида стрептококков, причем *Streptococcus mobilis* (впоследствии реклассифицированный в *Streptococcus casseliflavus*, а затем – в *Enterococcus casseliflavus*) был выделен только из фекалий пациентов с ЯК.

Энтерококки, одни из первых молочнокислых бактерий, колонизирующих ЖКТ новорожденных, являются также типичными нозокомиальными патогенами, занимающими 3-е место (по частоте) среди всех возбудителей внутрибольничных инфекций. Доля госпитальных инфекций, вызываемых энтерококками, составляет 9–12%, а частота летальных исходов доходит до 61%. В большинстве случаев возбудителями являются *E. faecalis* (60–90%) и *E. faecium* (5–30%). Проблема энтерококковой инфекции во многом связана с тем, что за последние десятилетия энтерококки приобрели резистентность к антимикробным препаратам практически всех классов, включая аминогликозиды и гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин). Так, частота

резистентности к ванкомицину среди энтерококков, составлявшая в 1989 г. около 0,5%, возросла в настоящее время до 12–34% [89].

Анализируя возможное участие энтерококков в патогенезе ВЗК, стоит отметить, что в 2002 г. Balish E. и Warner T. в эксперименте на мышах-гнотобионтах с выключенным геном ИЛ-10 достоверно показали, что чистая культура *E. faecalis* может вызывать развитие хронического воспаления (по типу ВЗК), дисплазии и карциномы толстой кишки [90]. Затем Kim S.C. и соавт. на подобных мышах продемонстрировали, что *E. faecalis* способен индуцировать дистальный колит, ассоциированный с дуоденальным воспалением, а в комбинации с *E. coli* вызывать агрессивный панколит [91]. Позже было показано, что металлопротеазы *E. faecalis* нарушают целостность эпителиального барьера кишечника, способствуя развитию хронического воспаления у восприимчивых мышей [92]. В клинических исследованиях было установлено, что уровень *Enterococcus* spp. повышен как в фекалиях, так и в слизистой оболочке кишечника пациентов с ВЗК, а *E. faecalis* и *Peptostreptococcus* spp. выявлялись в слизистой оболочке прямой кишки только у пациентов с ЯК, отсутствуя у здоровых лиц контрольной группы [93]. Высокие значения индекса клинической активности и сигмоидоскопического показателя Барона (Baron sigmoidoscopy score/grading system) у больных ЯК были значимо связаны с *E. faecalis* [94]. Кроме того, госпитализированные пациенты с ВЗК имеют значимо повышенный риск (примерно в 2 раза) развития нозокомиальной инфекции, вызванной штаммами энтерококков, устойчивыми к ванкомицину (VRE) [95].

Хотя исследования не подтвердили прямого участия энтерококков в развитии ВЗК, провоспалительные штаммы *E. faecium*, являющиеся важным компонентом дисбиотической микробиоты и выделенные от пациентов с ЯК, способствовали развитию колита с высокой продукцией активных форм кислорода в экспериментальном исследовании у мышей [96].

### *Staphylococcus aureus*

*S. aureus* – условно-патогенный микроорганизм человека, который является основной причиной внебольничных и внутрибольничных инфекций во всем мире. Проблема лечения инфекции, вызванной *S. aureus*, связана с развитием мультирезистентных штаммов, что лучше всего иллюстрируется устойчивыми к метициллину линиями (MRSA), и механизмов, используемых этим патогеном для обхода иммунной защиты человека.

Благодаря своей высокой приспособляемости к различным условиям окружающей среды условно-патогенный *S. aureus* стал неотъемлемой частью микробиома человека, где он может длительно сохраняться бессимптомно. Инвазия клеток-хозяев связана со способностью *S. aureus* сохраняться во внутриклеточной среде в течение длительных периодов времени. Персистенция и внутриклеточная стафилококковая адаптация связаны с переключением фенотипа на варианты малых колоний (SCV), которые характеризуются медленным ростом, сниженной экспрессией факторов вирулентности и сниженной скоростью метаболизма [97].



Молекулярные факторы, влияющие на переключение *S. aureus* с колонизатора на патоген, зависят как от бактерий, так и от организма человека. Бактерии интернализуются эндотелиальными клетками, и существует несколько сценариев взаимодействия «хозяин–патоген», что приводит к острому или хроническому течению инфекции и повышает выживаемость бактерий (стратегия хеджирования) [98]. Внутриклеточная персистенция *S. aureus* включает различные пути, которые могут происходить одновременно при бактериальной интернализации:

1) *S. aureus* выходит из фагосом или аутофагосом в цитоплазму и образует SCV, чтобы выжить в ограниченных внутриклеточных условиях в течение длительных периодов внутри эндотелиальных клеток;

2) клетки-хозяева элиминируют *S. aureus* внутри фаголизосом или аутофаголизосом;

3) *S. aureus* ускользает от фагосом или аутофаголизосом, размножается в цитоплазме и запускает лизис клеток-хозяев путем секреции токсинов [99, 100]. Кроме того, динамика инфицирования эндотелиальных клеток *S. aureus* сильно зависит от целостности эндотелиального барьера [100]. Как только она нарушена, эндотелий и подлежащие ткани более склонны к инфицированию инвазивными патогенами, такими как *S. aureus* [100].

*S. aureus* при ВЗК изучен недостаточно. В иранском исследовании (2021) при обследовании когорты активного ВЗК, состоящей из 70 пациентов, *S. aureus* был обнаружен в 15,8% случаев вспышек. Наиболее высокая устойчивость изолятов *S. aureus* наблюдалась к пенициллину (92,3%), амоксициллин-клавуланату (38,5%) и амикацину (30,8%) [101]. В исследовании Gruszecka J. и соавт. были проанализированы микробиологические данные 49 взрослых пациентов с БК, у которых был выявлен микробный рост в образцах из перианальных поражений. *E. coli* была наиболее часто идентифицируемым микроорганизмом в образцах (выявлена у 55,1% пациентов), а следующими по численности возбудителями были представители *Staphylococcus* spp., их присутствие было зафиксиро-

вано в 18,4% случаев: 12,2% изолятов *S. aureus*, 2% – *S. aureus*, изолят MRSA, 4% – *S. epidermidis* [102].

Следует также отметить, что разница между персистирующим и промежуточным носительством *S. aureus* неопределенная, поскольку патогены могут «прятаться» в биотопах, образцы которых не были взяты во время обследования. В частности, кишечное носительство может происходить при отсутствии назального носительства, тогда как назальное носительство связано с повышенным кишечным носительством *S. aureus* [103]. Недавно получены новые данные о роли кишечника человека как эндогенного резервуара *S. aureus* наравне с более интенсивно исследуемыми носоглоточным и ротовым резервуарами. *S. aureus* взаимодействует со слоем слизи, и этот слой, по-видимому, необходим для реализации кишечной колонизации [104]. При ВЗК *S. aureus*, в принципе, может проникать из кишечника в другие участки тела посредством транслокации через слизистую оболочку и эпителий из-за воспаления или хирургического вмешательства. В качестве альтернативы, транслокация *S. aureus* может следовать за активным повреждением эпителия, возникающим вследствие секреции воспалительных соединений, воздействия аллергенов или токсических продуктов. Кроме того, бактериальной транслокации *S. aureus* могут способствовать изменения микробиоты кишечника и иммунная недостаточность хозяина, как это имеет место у пациентов с ВЗК: наблюдается повышенная кишечная проницаемость, которая запускает каскад событий, приводящих к усилению роста бактерий и риску сепсиса [105]. Эта точка зрения подтверждается экспериментами *in vitro* [106]. Примечательно, но было показано, что стафилококковые суперантигены не вызывают ВЗК, но инфекция *S. aureus* может возникать во время ВЗК [107].

### Актинобактерии (*Actinomycetota*)

Наибольшее количество работ, посвященных изучению роли актинобактерий в этиопатогенезе ВЗК, связано с *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) [5].

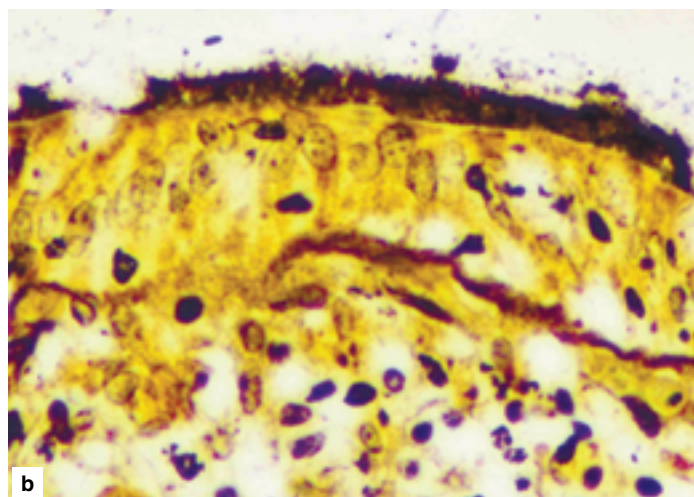
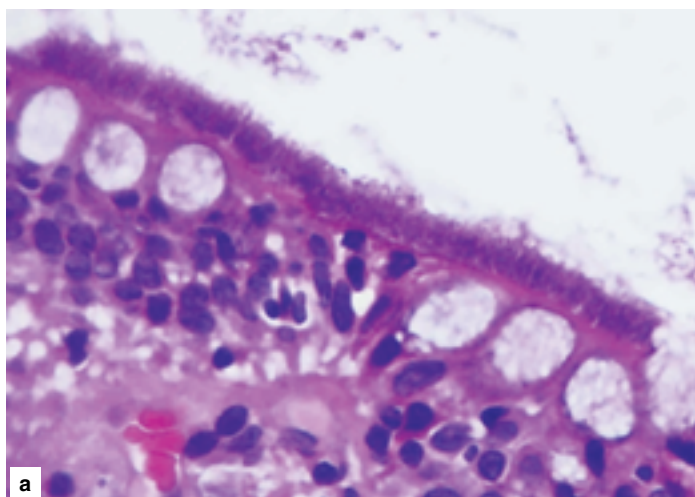


Рис. 2. **а** – **Спирохетоз кишечника** (биоптат из терминального отдела подвздошной кишки; окраска гематоксилином-эозином,  $\times 400$ ); **б** – **Спирохетоз кишечника** (биоптат из терминального отдела подвздошной кишки; окраска по Warthin–Starry,  $\times 400$  (собственные наблюдения)).

Fig. 2. **a** – **Intestinal spirochetosis** (biopsy from terminal ileum; stained with hematoxylin-eosin,  $\times 400$ ); **b** – **Intestinal spirochetosis** (biopsy from terminal ileum; Warthin–Starry stain,  $\times 400$  (own observations)).

### ***Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis***

Несмотря на значительное количество исследований, клиническое значение MAP в патогенезе ВЗК остается спорным. Основной вывод, который может быть сделан в результате анализа проведенных исследований, – MAP может играть определенную роль в патогенезе или прогрессировании БК у некоторых пациентов, но, скорее всего, не связана с развитием ЯК [5]. Определенный интерес представляет гипотеза о том, что MAP, бактерия с низкой вирулентностью, участвует в патогенезе ВЗК только у людей с повышенной восприимчивостью вследствие генетических факторов, связанных с дисфункцией активности интерферона- $\gamma$  [108].

### **Спирохеты (*Spirochaetota*)**

Спирохетоз кишечника человека представляет собой состояние с яркой гистологической картиной, когда бактерии прикрепляются к эпителию кишечника. Спирохетоз кишечника, диагностированный на основании поразительной картины на гистологических срезах, все еще имеет неясное клиническое значение, и на сегодняшний день охарактеризовано лишь несколько бактериальных изолятов, выделенных при этом состоянии и относящихся к роду *Brachyspira* (грамотрицательные бактерии, филум *Spirochaetota*) [109]. Характерный гистологический вид бактерий считается патогномоничным для диагностики спирохетоза (рис. 2), однако биология и происхождение кишечных спирохет у человека до сих пор плохо изучены.

В настоящее время известно 9 видов *Brachyspira* (*B. aalborgi*, *B. alvinipullii*, *B. hamptonii*, *B. hyodysenteriae*, *B. innocens*, *B. intermedia*, *B. murdochii*, *B. pilosicoli* и *B. suanatina*), но на сегодняшний день известно, что только *B. aalborgi* и *B. pilosicoli* колонизируют кишечник человека. Хотя естественные диапазоны хозяев этих организмов не были тщательно изучены, сообщается, что *B. aalborgi* колонизирует людей, нечеловеческих приматов и опоссумов, тогда как *B. pilosicoli* имеет более широкий круг «хозяев», включая свиней, птиц, людей и нечеловеческих приматов [110]. У людей боль в животе, диарея и периректальное кровотечение могут наблюдаться у некоторых *B. pilosicoli*-позитивных индивидуумов, в то время как многие другие протекают бессимптомно. Также было показано, что *B. pilosicoli* вызывает спирохетемию у пациентов в критическом состоянии [111]. Виды *Brachyspira* были обнаружены у людей на всех континентах (кроме Антарктиды). Связь между колонизацией *Brachyspira* и желудочно-кишечными расстройствами, такими, например, как хроническая диарея, СРК и ВЗК, остается неясной. Существуют лишь единичные работы о связи данного микроорганизма с воспалением в кишечнике, в частности с эозинофильным поражением толстой кишки [112]. Однако в клинической практике стоит учитывать тот факт, что кишечный спирохетоз может имитировать ВЗК, осложняя диагностический процесс [113].

### **Метаногенные археи**

На сегодняшний день прямое патогенное действие архей не доказано, однако последние исследования продемонстрировали вовлеченность метаногенных архей (домен *Archaea*, семейство *Methanobacteriaceae*) в иммунные и вос-

палительные процессы в ЖКТ. Общая численность метаногенов у пациентов с ВЗК может быть снижена (на 24–30%), прежде всего, за счет доминантного вида *Methanobrevibacter smithii*, который в настоящее время рассматривается как возможный биомаркер здоровой толстой кишки [114].

Другой представитель этого же семейства метаногенных архей, *Methanospaera stadtmanae*, напротив, встречается у больных ВЗК в 3 раза чаще, чем у здоровых лиц. Исследования показали, что два указанных метаногена обладают, по всей видимости, разными (противоположными?) иммунными свойствами. Поскольку *M. stadtmanae* способна индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов дендритными клетками, вызывая антиген-специфический IgG-ответ у пациентов с ЯК и БК, она правомерно рассматривается некоторыми авторами как возможный патобионт, связанный с ВЗК [6, 115].

### **Грибы**

Микобиом кишечника также может играть важную роль в патогенезе ВЗК и их прогрессировании [116], однако наличие прямой причинно-следственной связи между патогенными грибами и ВЗК в настоящее время не подтверждено [5]. Скорее всего, в развитии ВЗК могут играть роль дисбиотические изменения микобиоты кишечника (так называемый дисмикобиоз), а также межцарственное взаимодействие между грибами и бактериями [117].

Выявлено увеличение отношения *Basidiomycota/Ascomycota* у пациентов с ВЗК, прежде всего в фазе обострения [118]. Тяжелое течение ЯК может быть связано с «высокоповреждающими» штаммами *C. albicans*, продуцирующими цитолитический токсин кандидализин, способный индуцировать продукцию провоспалительного ИЛ-1 $\beta$  и вызывать aberrantный иммунный ответ [119]. Другой грибковый патоген, *Candida tropicalis*, способен модулировать микробиоту кишечника, повышать восприимчивость к ВЗК в эксперименте [120], а также образовывать полимикробные биопленки (совместно с *E. coli* и/или *Serratia marcescens*) при БК, способствующие развитию заболевания [121].

Кроме того, показано, что грибки ферментированных продуктов питания (сыр и др.), такие как *Debaryomyces hansenii*, могут способствовать воспалению при БК. При экспериментальном ВЗК *D. hansenii* подавлял регенерацию кишечных крипт и препятствовал заживлению слизистой оболочки кишечника, индуцируя воспалительную ось «интерферон типа 1 – хемокин CCL5» [122].

Для уточнения роли грибкового фактора в патогенезе ВЗК требуется проведение дополнительных исследований, включая изучение генетических и иных детерминант восприимчивости [5], а модуляция микобиоты может быть потенциальным перспективным подходом к терапии ВЗК [123].

### **Эукариотические вирусы**

Роль эукариотических вирусов в патогенезе ВЗК также изучена недостаточно. В большинстве исследований фигурируют виды из семейства герпесвирусов, включая цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6) [5]. Помимо герпесвирусов обсуждается роль энтеропатогенных вирусов, являющихся



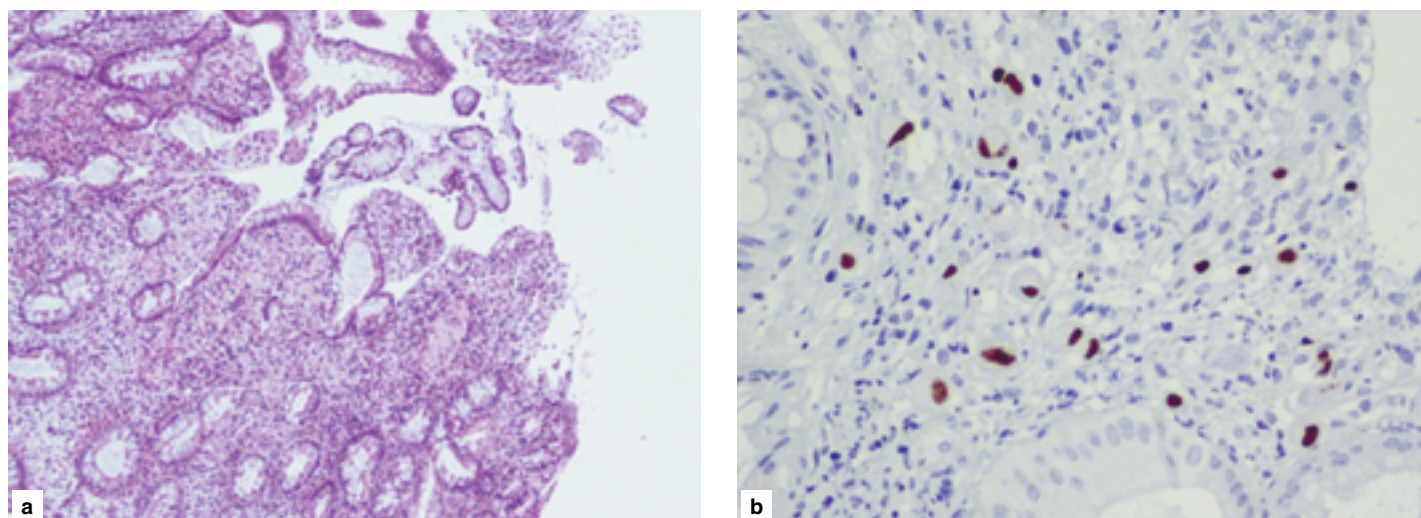


Рис. 3. **a** – Эрозивно-язвенный сегментарный колит при цитомегаловирусной инфекции (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ); **b** – Эрозивно-язвенный сегментарный колит при цитомегаловирусной инфекции (иммуногистохимическое исследование, ядерная экспрессия антител к ЦМВ,  $\times 200$ ).

Fig. 3. **a** – *Segmental CMV colitis with erosions/ulcers* (stained with hematoxylin and eosin,  $\times 100$ ); **b** – *Segmental CMV colitis with erosions/ulcers* (immunohistochemistry, nuclear expression of antibodies to CMV,  $\times 200$ ).

частой причиной острых кишечных инфекций (гастроэнтерита), таких как норовирус, а также энтеровирусов, не связанных, как правило, с развитием гастроэнтерита, например энтеровируса В. Актуальной исследовательской темой в последние годы является изучение взаимосвязи между новой коронавирусной инфекцией и ВЗК.

### Герпесвирусы

Цитомегаловирус значительно чаще встречается у пациентов с ЯК и может быть связан с более тяжелым течением заболевания, стероид-резистентностью и повышенной частотой колэктомий [124]. Тем не менее роль ЦМВ-инфекции в усугублении тяжести воспаления при ЯК и ответе на лечение остается спорной [125].

Основная клиническая проблема, связанная с ЦМВ, – как отличить обострение ЯК от истинного ЦМВ-колита. Наличие ЦМВ-колита, выявляемое гистологически, связано с более тяжелым течением ЯК (рис. 3). Пациенты с ЦМВ-инфекцией и тяжелым ЯК более рефрактерны к терапии глюкокортикостероидами, чем пациенты без инфекции. Эта рефрактерность к глюкокортикостероидам связана с высокой вирусной нагрузкой ЦМВ в ткани толстой кишки. Было высказано предположение, что при высокой вирусной нагрузке ЦМВ действует как патоген, в то время как у пациентов с низкой вирусной нагрузкой тяжесть самого ВЗК с большей вероятностью влияет на течение и исходы заболевания [125].

ВЭБ очень широко распространен как у детей [126], так и у взрослых, в т.ч. в популяции больных ВЗК [5]. 100% канадских пациентов с ВЗК старше 25 лет были серопозитивны в отношении ВЭБ [127]. Частота выявления генома ВЭБ в биоптатах слизистой оболочки кишечника греческих пациентов с ЯК или БК была значимо выше таковой у лиц, не страдающих ВЗК (46,8% vs. 13,3%;  $p = 0,001$ ), а у пациентов в фазе обострения вирус в слизистой оболочке выявлялся в 2,5 раза чаще, чем у больных, находящихся в ремиссии (56,7% vs. 22,2%;  $p = 0,001$ ) [128]. В когорте голландских

пациентов высокая ВЭБ-нагрузка у серопозитивных пациентов с ВЗК была значимо связана с колэктомией [129]. Кроме того, выявлена положительная корреляция между латентной ВЭБ-инфекцией и тяжестью заболевания у пациентов с ВЗК, причем доля латентной ВЭБ-инфекции у пациентов с ЯК была выше, чем у пациентов с БК [130]. Таким образом, ВЭБ-инфекция может усугублять тяжесть течения ВЗК с помощью специфических иммунных механизмов. В свою очередь, пациенты с ВЗК с aberrantным иммунным ответом и получающие иммуносупрессивную терапию также могут быть более восприимчивы к ВЭБ. В результате иммунный дисбаланс у пациентов с ВЭБ-инфекцией и ВЗК может привести к развитию порочного круга, обуславливающего повышенную агрессивность заболевания и неблагоприятный прогноз [130].

### Энтеропатогенные вирусы

Энтеропатогенные вирусы (норовирусы, ротавирусы, астровирусы, аденовирусы и др.), в свою очередь, не так часто встречаются у взрослых пациентов с ЯК и БК и, скорее всего, не являются непосредственными триггерами ВЗК. Однако норовирус (вирус Норуолк [Норфолк], *англ.* Norwalk virus), относящийся к семейству *Caliciviridae*, может быть связан с обострением ВЗК [131], а риск развития БК у лиц, перенесших норовирусную инфекцию, повышен [10]. В экспериментальном исследовании выявлено специфическое взаимодействие норовируса с антигенами Lewis X и Lewis A в воспаленной слизистой оболочке, которое может быть связано с нарушением репарации кишечного эпителия и дисрегуляцией воспалительных путей при рефрактерном ВЗК [132].

Тем не менее на сегодняшний день до конца не ясно, участвуют ли ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 и норовирус в патогенезе ВЗК, связаны ли они с обострениями, осложнениями и ответом на терапию у пациентов с ВЗК или же являются всего лишь «невинными» наблюдателями, отражающими высокую рас-



пространенность вирусной инфекции среди населения в целом [5].

### **Энтеровирусы**

Энтеровирусы человека представляют собой РНК-вирусы из семейства пикорнавирусов (*Picornaviridae*) и названы так в связи с путем их передачи (через кишечник). *Enterovirus B* (HEV-B), включающий 2 подвида (вирус Коксаки тип В и эховирус) и связанный с илеоцекальной формой БК, способен автономно формировать фенотип ВЗК посредством дивергентной врожденной иммуномодуляции. При этом нарушения кишечного виroma или измененная способность распознавать виrom из-за генетической изменчивости могут способствовать индукции ВЗК [133].

### **SARS-CoV-2 (инфекция COVID-19)**

Возможная роль SARS-CoV-2 как триггера ВЗК обсуждается на основании результатов исследований, демонстрирующих способность вируса SARS-CoV-2 к проникновению непосредственно через ЖКТ посредством связывания с экспрессируемым энтероцитами ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2). Это инициирует активацию врожденных и адаптивных иммунных ответов, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, что в последующем предположительно может формировать избыточную воспалительную реакцию с повреждением тканей кишки. В целом, вероятно, любой вирус, инфицирующий ткани кишечника и/или попадающий в организм хозяина через рецепторы, расположенные на энтероцитах кишечника, может быть пусковым механизмом для возникновения ВЗК у лиц с генетической предрасположенностью.

На фоне и после пандемии SARS-CoV-2 опубликованы немногочисленные сообщения, связывающие возникновение ВЗК *de novo* как у взрослых, так и у детей с инфекцией COVID-19, и большинство этих ВЗК развились через несколько недель после заражения SARS-CoV-2 [134–139]. Кроме того, сообщается о нескольких случаях ВЗК, возникших после начала мультисистемного воспалительного синдрома у детей, который возникает через 2–6 нед. после заражения SARS-CoV-2 [140, 141].

После заражения SARS-CoV-2 нарушение регуляции выработки интерферона и активация цитокинов нарушают иммунную толерантность, вызывая аномальный иммунный ответ в кишечнике [142]. Morita A. и соавт. (2023) в своей публикации выразили мнение, что инфекция SARS-CoV-2 может спровоцировать возникновение ЯК *de novo* за счет нарушения барьерной функции кишки, на основе анализа иммунологического статуса пациентов после заражения SARS-CoV-2, выражающегося в виде повышения уровня сывороточного липополисахарид-связывающего протеина – маркера микробной транслокации, одновременно с активацией Т-клеток, а также коррелирующих с клинической картиной ЯК динамики активированных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, в т.ч. Т-клеток, экспрессирующих α4β7, и титром сывороточных антител IgG против SARS-CoV-2 [139].

Исследования продемонстрировали, что инфекция SARS-CoV-2 ассоциирована с усиленным Th-17-лимфоцитарным ответом, что схоже с признаками иммунной дисрегуляции

у пациентов с ВЗК. Tursi A. и Nenna R. (2022) предполагают, что к дебюту ВЗК на фоне SARS-CoV-2 может быть причастна молекулярная мимикрия из-за перекрестной иммунной реакции между вирусными эпитопами и антигенами хозяина [137].

Данные литературы указывают на то, что SARS-CoV-2 может индуцировать сборку и активацию NLRP3-инфламмасомы, члена семейства NOD-подобных рецепторов (NLR), который образуется в ответ на инвазию различных патогенов и играет важную роль в воспалительном ответе как один из основных компонентов врожденного иммунитета [143]. NLRP3-инфламмасома контролирует секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18 и другие молекулярные паттерны, связанные с повреждением. В то же время активация NF-κB позволяет быстро стимулировать экспрессию про-ИЛ-1β и про-ИЛ-18, которые затем расщепляются каспазой-1 на зрелые ИЛ-1β и ИЛ-18 в инфламмасоме [144].

Выявленная возможность экспрессии белка виропорина 3a SARS-CoV-2, который может стимулировать секрецию ИЛ-1β [145], позволяет вирусу SARS-CoV-2 напрямую активировать NLRP3-инфламмасому [146], однако избыточная продукция ИЛ-1β и ИЛ-18 может приводить к проникновению нейтрофилов в ткани, нарушению дифференцировки Th17, что будет способствовать обширному повреждению тканей, тяжелому воспалению, вызывая метаболические и аутовоспалительные осложнения и, вероятно, ВЗК *de novo* [147].

Следует все же отметить, что у 3–11% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, COVID-19 протекает с абдоминальными проявлениями, включающими диарею, редко – гематохезию, даже в отсутствии респираторных симптомов [148, 149], что делает актуальными вопросы дифференциальной диагностики между абдоминальной формой COVID-19 и дебютом ВЗК.

Таким образом, текущие данные демонстрируют возможную роль вируса SARS-CoV-2 как триггера для возникновения ВЗК. Однако для подтверждения этой гипотезы и понимания механизмов патогенеза необходимы дополнительные данные исследований, включающих большие когорты пациентов с COVID-19 и развившимся *de novo* ВЗК.

### **Orthohepadnavirus**

Белок Х вируса гепатита В (HBx), ДНК-содержащего вируса рода *Orthohepadnavirus* из семейства *Hepadnaviridae*, недавно был описан как еще один возможный фактор патогенеза ЯК, влияющий на целостность барьера слизистой оболочки кишечника и состояние транскрипции иммунных клеток. Авторы исследования предположили, что HBx может оказывать пагубное влияние на слизистую оболочку кишечника, влияя на механизмы защиты организма от патогенов, изменяя гомеостаз слизистой оболочки и, в конечном итоге, индуцируя воспаление, приводящее к развитию ЯК [150].

### **Заключение**

Патогенез ВЗК и роль микроорганизмов, как патогенов, так и комменсальных симбионтов, в развитии и прогрессировании БК и ЯК остаются не до конца изученными, несмотря на значительное количество исследований, проведенных в последние десятилетия. Данные о кишечной микро-

биоте при ВЗК, в частности, об одном из ее сегментов – патогенных, условно-патогенных и патобионных штаммах, содержат еще много «белых пятен». Этот пробел в наших знаниях не позволяет четко сформулировать принципы этиотропной и патогенетической терапии ВЗК, а также осуществлять эффективную профилактику рецидивов.

Важная роль инфекционных агентов в патогенезе ВЗК и их влияние на течение заболевания и его исходы, подтвержденные во многих исследованиях, требуют пересмотра текущих представлений о подходах к терапии и профилактике ВЗК [5]. У больных с идентифицированными патогенными или условно-патогенными микроорганизмами может быть вполне эффективным использование антибактериальных, противогрибковых и антипротозойных препаратов, способных влиять на течение заболевания, уменьшая концентрацию патогенов/патобионтов в просвете кишечника и изменяя состав микробиоты кишечника в пользу симбиотной. Вполне оправданной терапевтической опцией, например, может стать использование краткосрочных курсов антибиотиков (оказывающих порой меньше побочных эффектов, чем иммунодепрессанты), таких как цiproфлоксацин, метронидазол, рифаксимин и, возможно, ванкомицин, у больных ВЗК, прежде всего у пациентов с БК. Обсуждается целесообразность проведения клинических исследований комбинированного применения антибиотиков и препаратов биологической терапии у пациентов с ВЗК [151].

Установление роли некоторых патогенов, таких как *E. coli* (AIEC) и *K. pneumoniae*, в развитии ВЗК позволяет рассматривать их в качестве потенциальных терапевтических мишеней, например, для фаготерапии с помощью фаговых коктейлей против AIEC при БК [152] и против определенных штаммов *K. pneumoniae* при ЯК [77]. Борьба с атипичной энтеропатогенной *E. coli* (аЕPEC), связанной с активностью ЯК, может способствовать вторичной профилактике заболевания [153].

Наряду с противомикробной терапией, для ограничения контаминации и пролиферации патогенных микроорганизмов, изменения доступности люминальных питательных веществ и улучшения профиля микробиоты эффективным может быть комбинированное применение диетического питания, пребиотиков, пробиотиков и метабиотиков (метаболитов), способствующих элиминации патогенов, улучшению трофологического и иммунного статуса и гармонизации микробиологии кишечника. Ряд биотических препаратов, способных разрушать полимикробные биопленки, образуемые патогенами (например, *C. tropicalis*, *E. coli* и *S. marcescens*) при ВЗК, уже находится на стадии клинических испытаний [154].

#### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

#### Financial support

No financial support has been provided for this work.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Литература / References

1. De Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022 May;71(5):1020-1032. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326789
2. Вахитов ТЯ, Ситкин СИ. Концепция суперорганизма в биологии и медицине. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;7:72-85. / Vakhitov Tla, Sitkin SI. The superorganism concept in biology and medicine. *Eksperimental'naia i klinicheskaja gastroenterologija* (Experimental and Clinical Gastroenterology). 2014;7:72-85. (In Russian).
3. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Демьянова ЕВ. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):396-425. / Sitkin SI, Vakhitov TYa, Demyanova EV. Microbiome, gut dysbiosis and inflammatory bowel disease: that moment when the function is more important than taxonomy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):396-425. (In Russian).
4. Kumar S, Kumar A. Microbial pathogenesis in inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog*. 2022 Feb;163:105383. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105383
5. Axelrad JE, Cadwell KH, Colombel JF, Shah SC. The role of gastrointestinal pathogens in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Mar 31;14:17562848211004493. DOI: 10.1177/17562848211004493
6. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Feb 15;24(3):558-572. DOI: 10.1093/ibd/izx029
7. Goren I, Brom A, Yanai H, Dagan A, Segal G, Israel A. Risk of bacteremia in hospitalised patients with inflammatory bowel disease: a 9-year cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2020 Mar;8(2):195-203. DOI: 10.1177/2050640619874524
8. Irving PM, de Lusignan S, Tang D, Nijher M, Barrett K. Risk of common infections in people with inflammatory bowel disease in primary care: a population-based cohort study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Feb;8(1):e000573. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000573
9. Limsrivilai J, Saleh ZM, Johnson LA, Stidham RW, Waljee AK, Govani SM, et al. Prevalence and Effect of Intestinal Infections Detected by a PCR-Based Stool Test in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2020 Nov;65(11):3287-3296. DOI: 10.1007/s10620-020-06071-2
10. Axelrad JE, Joelson A, Green PHR, Lawlor G, Lichtiger S, Cadwell K, et al. Enteric Infections Are Common in Patients with Flares of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018 Oct;113(10):1530-1539. DOI: 10.1038/s41395-018-0211-8
11. Ludvigsson JF, Sachs MC, Järås J, Malmberg P, Olén O. Serious Infections in Pediatric Inflammatory Bowel Disease 2002-2017-A Nationwide Cohort Study. *J Pediatr*. 2021 Nov;238:66-73.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.076
12. Bouhuys M, Lexmond WS, van Rheenen PF. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics*. 2023 Jan 1;151(1):e2022058037. DOI: 10.1542/peds.2022-058037
13. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2013 Aug;108(8):1268-76. DOI: 10.1038/ajg.2013.138
14. Kirchesner J, McLellan P. Mistakes in opportunistic infections and vaccinations in IBD and how to avoid them. *UEG Education* 2022;22:26-28.
15. Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, Gordillo J, Montserrat A, Mena R, et al. Relevant Infections in Inflammatory Bowel Disease, and Their Relationship With Immunosuppressive Therapy and Their Effects on Disease Mortality. *J Crohns Colitis*. 2019 Jul 25;13(7):828-837. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz013
16. Хавкин АИ, Новикова ВП, Евдокимова НВ. Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты. Вопросы детской диетологии. 2022;20(1):32-41. / Khavkin AI, Novikova VP, Evdokimova NV. Dietary control of low-grade chronic inflamma-

- tion by correcting gut microbiota. *Vopr. det. diétol. (Pediatric Nutrition)*. 2022;20(1):32-41. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-32-41
17. Kirchgessner J, Lemaître M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):337-346.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.012
18. Хавкин АИ, Богданова НМ, Новикова ВП. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):31-38. / Khavkin AI, Bogdanova NM, Novikova VP. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(1):31-38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38 (In Russian).
19. Zhang L, Liu F, Xue J, Lee SA, Liu L, Riordan SM. Bacterial Species Associated With Human Inflammatory Bowel Disease and Their Pathogenic Mechanisms. *Front Microbiol*. 2022 Feb 24;13:801892. DOI: 10.3389/fmicb.2022.801892
20. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct;26(4):822-80. DOI: 10.1128/CMR.00022-13
21. Martínez-Medina M, García-Gil LJ. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Aug 15;5(3):213-27. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.213
22. Vanderploeg R, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. Influences of intestinal bacteria in human inflammatory bowel disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Dec; 24(4):977-93, ix. DOI: 10.1016/j.idc.2010.07.008
23. Martínez-Medina M, Mora A, Blanco M, López C, Alonso MP, Bonacorsi S, Nicolas-Chanoine MH, Darfeuille-Michaud A, García-Gil J, Blanco J. Similarity and divergence among adherent-invasive *Escherichia coli* and extraintestinal pathogenic *E. coli* strains. *J Clin Microbiol*. 2009 Dec;47(12):3968-79. DOI: 10.1128/JCM.01484-09
24. Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM, Hold GL. IBD-what role do Proteobacteria play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb 21;9(4):219-30. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.14
25. Lee JG, Han DS, Jo SV, Lee AR, Park CH, Eun CS, et al. Characteristics and pathogenic role of adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease: Potential impact on clinical outcomes. *PLoS One*. 2019 Apr 29;14(4): e0216165. DOI: 10.1371/journal.pone.0216165
26. Mirsepasi-Lauridsen HC, Du Z, Struve C, Charbon G, Karczewski J, Krogfelt KA, et al. Secretion of Alpha-Hemolysin by *Escherichia coli* Disrupts Tight Junctions in Ulcerative Colitis Patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 Mar 3;7(3):e149. DOI: 10.1038/ctg.2016.3
27. Kamali Dolatabadi R, Feizi A, Halaji M, Fazeli H, Adibi P. The Prevalence of Adherent-Invasive *Escherichia coli* and Its Association With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 3;8:730243. DOI: 10.3389/fmed.2021.730243
28. Petersen AM, Halkjær SI, Gluud LL. Intestinal colonization with phylogenetic group B2 *Escherichia coli* related to inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(10):1199-207. DOI: 10.3109/00365521.2015.1028993
29. Arnott ID, Landers CJ, Nimmo EJ, Drummond HE, Smith BK, Targan SR, et al. Sero-reactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with disease severity and progression, but not *NOD2/CARD15* genotype. *Am J Gastroenterol*. 2004 Dec;99(12):2376-84. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40417.x
30. Palmela C, Chevarin C, Xu Z, Torres J, Sevrin G, Hirten R, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018 Mar;67(3):574-587. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314903
31. Kittana H, Gomes-Neto JC, Heck K, Juritsch AF, Sughrue J, Xian Y, et al. Evidence for a Causal Role for *Escherichia coli* Strains Identified as Adherent-Invasive (AIEC) in Intestinal Inflammation. *mSphere*. 2023 Apr 20;8(2):e0047822. DOI: 10.1128/msphere.00478-22
32. Gradel KO, Nielsen HL, Schönheyder HC, Ejertsen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):495-501. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.001
33. Tripathi MK, Pratap CB, Dixit VK, Singh TB, Shukla SK, Jain AK, et al. Ulcerative Colitis and Its Association with *Salmonella* Species. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2016;2016:5854285. DOI: 10.1155/2016/5854285
34. Schultz BM, Paduro CA, Salazar GA, Salazar-Echegarai FJ, Sebastián VP, Riedel CA, et al. A Potential Role of *Salmonella* Infection in the Onset of Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol*. 2017 Feb 28;8:191. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00191
35. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global Epidemiology of *Campylobacter* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):687-720. DOI: 10.1128/CMR.00006-15
36. Burnham PM, Hendrixson DR. *Campylobacter jejuni*: collective components promoting a successful enteric lifestyle. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Sep;16(9): 551-565. DOI: 10.1038/s41579-018-0037-9
37. Heimesaat MM, Backert S, Alter T, Bereswill S. Human Campylobacteriosis – A Serious Infectious Threat in a One Health Perspective. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2021;431:1-23. DOI: 10.1007/978-3-030-65481-8\_1
38. Campagnolo ER, Philipp LM, Long JM, Hanshaw NL. Pet-associated Campylobacteriosis: A persisting public health concern. *Zoonoses Public Health*. 2018 May;65(3):304-311. DOI: 10.1111/zph.12389
39. Sharafutdinov I, Tegtmeier N, Müsken M, Backert S. *Campylobacter jejuni* Serine Protease HtrA Induces Paracellular Transmigration of Microbiota across Polarized Intestinal Epithelial Cells. *Biomolecules*. 2022 Mar 30;12(4):521. DOI: 10.3390/biom12040521
40. Kalischuk LD, Buret AG. A role for *Campylobacter jejuni*-induced enteritis in inflammatory bowel disease? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Jan; 298(1):G1-9. DOI: 10.1152/ajpgi.00193.2009
41. Arora Z, Mukewar S, Wu X, Shen B. Risk factors and clinical implication of superimposed *Campylobacter jejuni* infection in patients with underlying ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016 Nov;4(4):287-292. doi: 10.1093/gastro/gov029
42. Kaakoush NO, Mitchell HM. *Campylobacter concisus* – A new player in intestinal disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012 Feb 3;2:4. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00004
43. Zhang L, Lee H, Grimm MC, Riordan SM, Day AS, Lemberg DA. *Campylobacter concisus* and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 7; 20(5):1259-67. DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1259
44. Mahendran V, Liu F, Riordan SM, Grimm MC, Tanaka MM, Zhang L. Examination of the effects of *Campylobacter concisus* zonula occludens toxin on intestinal epithelial cells and macrophages. *Gut Pathog*. 2016 May 18;8:18. DOI: 10.1186/s13099-016-0101-9
45. Rokkas T, Gisbert JP, Niv Y, O'Morain C. The association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2015 Dec;3(6):539-50. DOI: 10.1177/2050640615580889
46. Yu Q, Zhang S, Li L, Xiong L, Chao K, Zhong B, Li Y, Wang H, Chen M. Enterohepatic *Helicobacter* Species as a Potential Causative Factor in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(45):e1773. DOI: 10.1097/MD.0000000000001773
47. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, Mitchell HM. Dual role of *Helicobacter* and *Campylobacter* species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017 Feb;66(2):235-249. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310545



48. Tanner S, Katz J, Cominelli F, Regueiro M, Cooper G, Mansoor E. Inflammatory Bowel Disease and *Helicobacter pylori*: Protective or Present? *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Jun 1;29(6):1005-1007. DOI: 10.1093/ibd/izac202
49. Sitkin S, Lazebnik L, Avalueva E, Kononova S, Vakhitov T. Gastrointestinal microbiome and *Helicobacter pylori*: Eradicate, leave it as it is, or take a personalized benefit-risk approach? *World J Gastroenterol*. 2022 Feb 21;28(7):766-774. DOI: 10.3748/wjg.v28.i7.766
50. Pokrotnieks J, Sitkin S. *Helicobacter pylori* and Inflammatory Bowel Disease: An Unresolved Enigma. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Mar 1;29(3):e5-e6. DOI: 10.1093/ibd/izac248
51. Климова АС, Шрайнер ЕВ, Хавкин АИ, Кох НВ, Лифшиц ГИ, Замятина ЮЕ. Исследование ассоциации гена *FUT2* с инфицированностью и клиническими проявлениями инфекции *Helicobacter pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;9:27-32. / Klimova AS, Shrayner EV, Khavkin AI, Kokh NV, Lifshits GI, Zamyatina YuE. Study of the *FUT2* gene association with infection and clinical manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;9:27-32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-27-32 (In Russian).
52. Kononova S, Litvinova E, Vakhitov T, Skalinskaya M, Sitkin S. Acceptive Immunity: The Role of Fucosylated Glycans in Human Host-Microbiome Interactions. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 8;22(8):3854. DOI: 10.3390/ijms22083854
53. Hansen R, Thomson JM, Fox JG, El-Omar EM, Hold GL. Could *Helicobacter* organisms cause inflammatory bowel disease? *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011 Feb;61(1):1-14. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00744.x
54. Peng W, Zhao X, Li X. *Helicobacter bilis* Contributes to the Occurrence of Inflammatory Bowel Disease by Inducing Host Immune Disorders. *Biomed Res Int*. 2022 Aug 9;2022:1837850. DOI: 10.1155/2022/1837850
55. Zhang J, Hoedt EC, Liu Q, Berendsen E, Teh JJ, Hamilton A, et al. Elucidation of *Proteus mirabilis* as a Key Bacterium in Crohn's Disease Inflammation. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):317-330.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.036
56. Hamilton AL, Kamm MA, Ng SC, Morrison M. *Proteus* spp. as Putative Gastrointestinal Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Jun 13;31(3):e00085-17. DOI: 10.1128/CMR.00085-17
57. Gruszecka J, Filip R. Does Anti-TNF- $\alpha$  Therapy Affect the Bacteriological Profile of Specimens Collected from Perianal Lesions? A Retrospective Analysis in Patients with Crohn's Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 2;19(5):2892. DOI: 10.3390/ijerph19052892
58. Machado AP, Pimenta AT, Contijo PP, Geocze S, Fischman O. Microbiologic profile of flexible endoscope disinfection in two Brazilian hospitals. *Arq Gastroenterol*. 2006 Oct-Dec;43(4):255-8. DOI: 10.1590/s0004-28032006000400002
59. Kramer A, Schwabke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006 Aug 16;6:130. DOI: 10.1186/1471-2334-6-130
60. Chow AW, Taylor PR, Yoshikawa TT, Guze LB. A nosocomial outbreak of infections due to multiply resistant *Proteus mirabilis*: role of intestinal colonization as a major reservoir. *J Infect Dis*. 1979 Jun;139(6):621-7. DOI: 10.1093/infdis/139.6.621
61. Hamilton AL, Kamm MA, Ng SC, Morrison M. *Proteus* spp. as Putative Gastrointestinal Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Jun 13;31(3):e00085-17. DOI: 10.1128/CMR.00085-17
62. Ambrose NS, Johnson M, Burdon DW, Keighley MR. Incidence of pathogenic bacteria from mesenteric lymph nodes and ileal serosa during Crohn's disease surgery. *Br J Surg*. 1984 Aug;71(8):623-5. DOI: 10.1002/bjs.1800710821
63. Mondot S, Kang S, Furet JP, Aguirre de Carcer D, McSweeney C, Morrison M, et al. Highlighting new phylogenetic specificities of Crohn's disease microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):185-92. DOI: 10.1002/ibd.21436
64. Mondot S, Lepage P, Seksik P, Allez M, Tréton X, Bouhnik Y, et al; GETAID. Structural robustness of the gut mucosal microbiota is associated with Crohn's disease remission after surgery. *Gut*. 2016 Jun;65(6):954-62. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309184
65. Seo SU, Kamada N, Muñoz-Planillo R, Kim YG, Kim D, Koizumi Y, et al. Distinct Commensals Induce Interleukin-1 $\beta$  via NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Monocytes to Promote Intestinal Inflammation in Response to Injury. *Immunity*. 2015 Apr 21;42(4):744-55. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.004
66. Winter SE, Winter MG, Xavier MN, Thiennimitr P, Poon V, Keestra AM, et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science*. 2013 Feb 8;339(6120):708-11. DOI: 10.1126/science.1232467
67. Niemiec MJ, Kapitan M, Himmel M, Döll K, Krüger T, Köllner TG, et al. Augmented Enterocyte Damage During *Candida albicans* and *Proteus mirabilis* Coinfection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 May 16;12:866416. DOI: 10.3389/fcimb.2022.866416
68. Lobatón T, Hoffman I, Vermeire S, Ferrante M, Verhaegen J, Van Assche G. *Aeromonas* species: an opportunistic enteropathogen in patients with inflammatory bowel diseases? A single center cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jan;21(1):71-8. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000247. PMID: 25517595
69. Mota MI, Gadea MP, González S, González G, Pardo L, Sirok A, et al. Bacterial pathogens associated with bloody diarrhea in Uruguayan children. *Rev Argent Microbiol*. 2010 Apr-Jun;42(2):114-7. DOI: 10.1590/S0325-75412010000200009
70. Moyer NP. Clinical significance of *Aeromonas* species isolated from patients with diarrhea. *J Clin Microbiol*. 1987 Nov;25(11):2044-8. DOI: 10.1128/jcm.25.11.2044-2048.1987
71. Pessoa RBG, de Oliveira WF, Correia MTDS, Fontes A, Coelho LCBB. *Aeromonas* and Human Health Disorders: Clinical Approaches. *Front Microbiol*. 2022 May 31;13:868890. DOI: 10.3389/fmicb.2022.868890
72. Elorza A, Rodríguez-Lago I, Martínez P, Hidalgo A, Aguirre U, Cabriada JL. Gastrointestinal infection with *Aeromonas*: incidence and relationship to inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;43(10):614-619. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.04.014
73. Lobatón T, Hoffman I, Vermeire S, Ferrante M, Verhaegen J, Van Assche G. *Aeromonas* species: an opportunistic enteropathogen in patients with inflammatory bowel diseases? A single center cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jan;21(1):71-8. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000247
74. Willoughby JM, Rahman AF, Gregory MM. Chronic colitis after *Aeromonas* infection. *Gut*. 1989 May;30(5):686-90. DOI: 10.1136/gut.30.5.686
75. Ahishali E, Pinarbasi B, Akyuz F, Ibrism D, Kaymakoglu S, Mungan Z. A case of *Aeromonas hydrophila* enteritis in the course of ulcerative colitis. *Eur J Intern Med*. 2007 Sep;18(5):430-1. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.12.008
76. Xu X, Ocansey DKW, Hang S, Wang B, Amoah S, Yi C, et al. The gut metagenomics and metabolomics signature in patients with inflammatory bowel disease. *Gut Pathog*. 2022 Jun 21;14(1):26. DOI: 10.1186/s13099-022-00499-9
77. Federici S, Kredo-Russo S, Valdés-Mas R, Kviatkovsky D, Weinstock E, Matiuhin Y, et al. Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation. *Cell*. 2022 Aug 4;185(16):2879-2898.e24. DOI: 10.1016/j.cell.2022.07.003
78. Zhang Q, Su X, Zhang C, Chen W, Wang Y, Yang X, et al. *Klebsiella pneumoniae* Induces Inflammatory Bowel Disease Through Caspase-11-Mediated IL18 in the Gut Epithelial Cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2023;15(3):613-632. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.11.005
79. Zollner-Schwetz I, Herzog KA, Feierl G, Leitner E, Schneditz G, Sprenger H, et al. The Toxin-Producing Pathobiont *Klebsiella oxytoca* Is Not Associated with Flares of Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2015 Nov;60(11):3393-8. DOI: 10.1007/s10620-015-3765-y
80. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyay I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt

- in the past 10 years? *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 7;20(5):1192-210. DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192
81. Fang X, Kang L, Qiu YF, Li ZS, Bai Y. *Yersinia enterocolitica* in Crohn's disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Mar 8;13:1129996. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1129996
82. Zawada I, Dąbkowski K, Marlicz W, Starzyńska T. Yersiniosis: a forgotten mimicker and confounder of Crohn's disease. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* 2022;76(1):104-110. DOI: 10.2478/ahem-2022-0002.
83. Журавлева МС, Ситкин СИ, Бакулин ИГ, Сказываева ЕВ, Скалинская МИ, Хавкин АИ, и др. Актуальные международные и национальные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекции *Clostridioides difficile* у взрослых и детей: обзор, критические замечания и возможности применения в реальной клинической практике. Инфекционные болезни. 2023;21(1):126-139. / Zhuravleva MS, Sitkin SI, Bakulin IG, Skazyvaeva EV, Skalinskaya MI, Khavkin AI, et al. Current international and national clinical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infection in adults and children: an overview, criticisms, and applicability in real-life clinical practice. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases).* 2023;21(1):126-139. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-126-139 (In Russian).
84. Kok KS, Chan S, Tsiouli E, Elumogo N, Tremelling M. P740. Toxin negative *Clostridium difficile* colonisation and outcome in acute severe ulcerative colitis: a retrospective single-centre study. *J Crohns Colitis.* 2016;10 (Suppl 1):S485. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijw019.859
85. Волчкова ЕВ, Белоусова ЕА, Макачук ПА, Русанова ЕВ, Великанов ЕВ. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях. Альманах клинической медицины. 2014;(33):71-76. / Volchkova EV, Belousova EA, Makarchuk PA, Rusanova EV, Velikanov EV. Prevalence of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(33):71-76. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-33-71-76 (In Russian).
86. Binion D. *Clostridium difficile* Infection and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2016 May;12(5):334-7.
87. Mahnic A, Pinter S, Skok P, Rupnik M. Gut community alterations associated with *Clostridioides difficile* colonization in hospitalized gastroenterological patients with or without inflammatory bowel disease. *Front Microbiol.* 2022 Sep 6; 13:988426. DOI: 10.3389/fmicb.2022.988426
88. Van der Wiel-Korstanje JA, Winkler KC. The faecal flora in ulcerative colitis. *J Med Microbiol.* 1975 Nov;8(4):491-501. DOI: 10.1099/00222615-8-4-491
89. Демиховская ЕВ. Ванкомицин-резистентные энтерококки как возбудители внутрибольничных инфекций. Болезни и антибиотики. 2013;1:68-71. / Demikhovskaya YeV. Vancomycin-resistant enterococci as causative agents of nosocomial infections. *Bolezni i antibiotiki (Diseases and Antibiotics).* 2013;1: 68-71. (In Russian).
90. Balish E, Warner T. *Enterococcus faecalis* induces inflammatory bowel disease in interleukin-10 knockout mice. *Am J Pathol.* 2002 Jun;160(6):2253-7. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61172-8
91. Kim SC, Tonkonogy SL, Karrasch T, Jobin C, Sartor RB. Dual-association of gnotobiotic IL-10-/- mice with 2 nonpathogenic commensal bacteria induces aggressive pancolitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Dec;13(12):1457-66. DOI: 10.1002/ibd.20246
92. Steck N, Hoffmann M, Sava IG, Kim SC, Hahne H, Tonkonogy SL, et al. *Enterococcus faecalis* metalloprotease compromises epithelial barrier and contributes to intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2011 Sep;141(3):959-71. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.035
93. Chen L, Wang W, Zhou R, Ng SC, Li J, Huang M, et al. Characteristics of fecal and mucosa-associated microbiota in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore).* 2014 Aug;93(8):e51. DOI: 10.1097/MD.0000000000000051
94. Fite A, Macfarlane S, Furrie E, Bahrami B, Cummings JH, Steinke DT, et al. Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol.* 2013 Mar; 51(3):849-56. DOI: 10.1128/JCM.02574-12. Epub 2012 Dec 26
95. Nguyen GC, Leung W, Weizman AV. Increased risk of vancomycin-resistant enterococcus (VRE) infection among patients hospitalized for inflammatory bowel disease in the United States. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1338-42. DOI: 10.1002/ibd.21519
96. Wang Z, Iida N, Seishima J, Okafuji H, Yutani M, Fujinaga Y, et al. Patient-derived *Enterococcus faecium* with inflammatory genotypes promote colitis. *J Gastroenterol.* 2022 Oct;57(10):770-783. DOI: 10.1007/s00535-022-01905-4
97. Tuchscherer L, Medina E, Hussain M, Völker W, Heitmann V, Niemann S, et al. *Staphylococcus aureus* phenotype switching: an effective bacterial strategy to escape host immune response and establish a chronic infection. *EMBO Mol Med.* 2011 Mar;3(3):129-41. DOI: 10.1002/emmm.201000115
98. Weigel WA, Dersch P. Phenotypic heterogeneity: a bacterial virulence strategy. *Microbes Infect.* 2018 Oct-Nov;20(9-10):570-577. DOI: 10.1016/j.micinf.2018.01.008
99. Raineri EJM, Yedavally H, Salvati A, van Dijk JM. Time-resolved analysis of *Staphylococcus aureus* invading the endothelial barrier. *Virulence.* 2020 Dec; 11(1):1623-1639. DOI: 10.1080/21505594.2020.1844418
100. Siegmund A, Afzal MA, Tetzlaff F, Keinhörster D, Gratani F, Paprotka K, et al. Intracellular persistence of *Staphylococcus aureus* in endothelial cells is promoted by the absence of phenol-soluble modulins. *Virulence.* 2021 Dec; 12(1):1186-1198. DOI: 10.1080/21505594.2021.1910455
101. Azimrad M, Krutova M, Balaii H, Kodori M, Shahrokh S, Azizi O, et al. Coexistence of *Clostridioides difficile* and *Staphylococcus aureus* in gut of Iranian outpatients with underlying inflammatory bowel disease. *Anaerobe.* 2020 Feb;61:102113. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.102113
102. Gruszecka J, Filip R. Does Anti-TNF- $\alpha$  Therapy Affect the Bacteriological Profile of Specimens Collected from Perianal Lesions? A Retrospective Analysis in Patients with Crohn's Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 2;19(5):2892. DOI: 10.3390/ijerph19052892
103. Archer NK, Harro JM, Shirliff ME. Clearance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage is T cell dependent and mediated through interleukin-17A expression and neutrophil influx. *Infect Immun.* 2013 Jun;81(6):2070-5. DOI: 10.1128/IAI.00084-13
104. Raineri EJM, Altulea D, van Dijk JM. Staphylococcal trafficking and infection-from 'nose to gut' and back. *FEMS Microbiol Rev.* 2022 Jan 18;46(1):fuab041. DOI: 10.1093/femsre/fuab041
105. Kumar M, Leon Coria A, Cornick S, Petri B, Mayengbam S, Jijon HB, et al. Increased intestinal permeability exacerbates sepsis through reduced hepatic SCD-1 activity and dysregulated iron recycling. *Nat Commun.* 2020 Jan 24; 11(1):483. DOI: 10.1038/s41467-019-14182-2
106. Lee B, Moon KM, Kim CY. Tight Junction in the Intestinal Epithelium: Its Association with Diseases and Regulation by Phytochemicals. *J Immunol Res.* 2018 Dec 16;2018:2645465. DOI: 10.1155/2018/2645465
107. Chiba M, Hoshina S, Kono M, Tobita M, Fukushima T, Iizuka M, et al. *Staphylococcus aureus* in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2001 Jun;36(6):615-20. DOI: 10.1080/003655201750163079
108. Juste RA, Elguezaabal N, Pavón A, Garrido JM, Geijo M, Sevilla I, et al. Association between *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis DNA in blood and cellular and humoral immune response in inflammatory bowel disease patients and controls. *Int J Infect Dis.* 2009 Mar;13(2):247-54. DOI: 10.1016/j.ijid.2008.06.034
109. Thorell K, Inanäs L, Backhans A, Agréus L, Öst Å, Walker MM, et al. Isolates from Colonic Spirochetosis in Humans Show High Genomic Divergence and Potential Pathogenic Features but Are Not Detected Using Standard Primers for

- the Human Microbiota. J Bacteriol. 2019 Oct 4;201(21):e00272-19. doi: 10.1128/JB.00272-19
110. Hampson DJ. The Spirochete *Brachyspira pilosicoli*, Enteric Pathogen of Animals and Humans. Clin Microbiol Rev. 2017 Nov 29;31(1):e00087-17. DOI: 10.1128/CMR.00087-17
111. Trott DJ, Jensen NS, Saint Girons I, Oxberry SL, Stanton TB, Lindquist D, et al. Identification and characterization of *Serpulina pilosicoli* isolates recovered from the blood of critically ill patients. J Clin Microbiol. 1997 Feb;35(2):482-5. DOI: 10.1128/jcm.35.2.482-485.1997
112. Norris SJ. Hiding in Plain Sight: Colonic Spirochetosis in Humans. J Bacteriol. 2019;201(21):e00465-19. DOI: 10.1128/JB.00465-19
113. Vipani A, Yang MX. Intestinal Spirochetosis Masquerading as Inflammatory Bowel Disease. Am J Med. 2019 Aug;132(8):e654-e655. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.03.013
114. Ghavami SB, Rostami E, Sephay AA, Shahrokh S, Balaii H, Aghdaei HA, et al. Alterations of the human gut *Methanobrevibacter smithii* as a biomarker for inflammatory bowel diseases. Microb Pathog. 2018;117:285-289. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.01.029
115. Rashed R, Valcheva R, Dieleman LA. Manipulation of Gut Microbiota as a Key Target for Crohn's Disease. Front Med (Lausanne). 2022;9:887044. DOI: 10.3389/fmed.2022.887044
116. Авалуева ЕБ, Шевяков МА, Успенский ЮП, Нилова ЛЮ, Жигалова ТН, Суворова МА, и др. Кандидозный дисбиоз и адгезивные свойства *Candida* spp. у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Проблемы медицинской микологии. 2010;12(1):10-14. / Avalueva EB, Shevyakov MA, Uspensky YuP, Nilova LY, Zhigalova TN, Suvorova MA, et al. Candidal dysbiosis of intestine and adhesive properties of *Candida* spp. in patients with inflammatory diseases of intestines. Problems in Medical Mycology. 2010;12(1):10-14. (In Russian).
117. Хавкин АИ, Ситкин СИ. Микобиом и дисмикобиоз кишечника: клиническое значение и терапевтические возможности. Вопросы практической педиатрии. 2023;18(1):124-135. / Khavkin AI, Sitkin SI. Gut mycobiome and dysmycobiosis: clinical significance and therapeutic perspectives. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2023;18(1):124-135. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-124-135 (In Russian).
118. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. Gut. 2017 Jun;66(6):1039-1048. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310746
119. Li XV, Leonardi I, Putzel GG, Semon A, Fiers WD, Kusakabe T, et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. Nature. 2022 Mar;603(7902):672-678. Erratum in: Nature. 2022 Aug;608(7922):E21. DOI: 10.1038/s41586-022-04502-w
120. Di Martino L, De Salvo C, Buella KA, Hager C, Ghannoum M, Osme A, et al. *Candida tropicalis* Infection Modulates the Gut Microbiome and Confers Enhanced Susceptibility to Colitis in Mice. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2022;13(3):901-923. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.11.008
121. Hoarau G, Mukherjee PK, Gower-Rousseau C, Hager C, Chandra J, Retuerto MA, et al. Bacteriome and Mycobiome Interactions Underscore Microbial Dysbiosis in Familial Crohn's Disease. mBio. 2016 Sep 20;7(5):e01250-16. DOI: 10.1128/mBio.01250-16
122. Jain U, Ver Heul AM, Xiong S, Gregory MH, Demers EG, Kern JT, et al. *Debaryomyces* is enriched in Crohn's disease intestinal tissue and impairs healing in mice. Science. 2021 Mar 12;371(6534):1154-1159. DOI: 10.1126/science.abd0919
123. Авалуева ЕБ, Успенский ЮП, Ткаченко ЕИ, Ситкин СИ. Использование *Saccharomyces boulardii* при лечении больных воспалительными заболеваниями кишечника (результаты клинического исследования). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;7:103-111. / Avalueva EB, Uspensky IuP, Tkachenko EI, Sitkin SI. Use of *Saccharomyces boulardii* in treating patients inflammatory bowel diseases (clinical trial). Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and Clinical Gastroenterology). 2010;7:103-111. (In Russian).
124. Römkens TE, Bulte GJ, Nissen LH, Drenth JP. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. World J Gastroenterol. 2016 Jan 21;22(3):1321-30. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1321
125. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. J Crohns Colitis. 2020;14(8):1162-1171. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa036
126. Вольнец ГВ, Хавкин АИ, Никонов ЕЛ, Мурашкин ВЮ. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter pylori* и Эпштейна-Барр-вирусной инфекции. Вопросы детской диетологии. 2018;16(4):5-12. / Volynets GV, Khavkin AI, Nikonov EL, Murashkin VYu. Features of morphological changes in the gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infection. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2018;16(4):5-12. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-5-12 (In Russian).
127. Linton MS, Kroeker K, Fedorak D, Dieleman L, Fedorak RN. Prevalence of Epstein-Barr Virus in a population of patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(10):1248-54. DOI: 10.1111/apt.12503
128. Dimitroulia E, Pitiriga VC, Piperaki ET, Spanakis NE, Tsakris A. Inflammatory bowel disease exacerbation associated with Epstein-Barr virus infection. Dis Colon Rectum. 2013;56(3):322-7. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827cd02c
129. Nissen LH, Nagtegaal ID, de Jong DJ, Kievit W, Derikx LA, Groenen PJ, et al. Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: the spectrum of intestinal lymphoproliferative disorders. J Crohns Colitis. 2015 May;9(5):398-403. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv040
130. Wei HT, Xue XW, Ling Q, Wang PY, Zhou WX. Positive correlation between latent Epstein-Barr virus infection and severity of illness in inflammatory bowel disease patients. World J Gastrointest Surg. 2023 Mar 27;15(3):420-429. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i3.420
131. Khan RR, Lawson AD, Minnich LL, Martin K, Nasir A, Emmett MK, et al. Gastrointestinal norovirus infection associated with exacerbation of inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Mar;48(3):328-33. DOI: 10.1097/mpg.0b013e31818255cc
132. Tarris G, de Rougemont A, Estienne M, Charkaoui M, Mouillot T, Bonnotte B, et al. Specific Norovirus Interaction with Lewis x and Lewis a on Human Intestinal Inflammatory Mucosa during Refractory Inflammatory Bowel Disease. mSphere. 2021 Jan 13;6(1):e01185-20. DOI: 10.1128/mSphere.01185-20
133. Adilaghdam F, Amatullah H, Digumarthi S, Saunders TL, Rahman RU, Wong LP, et al. Human enteric viruses autonomously shape inflammatory bowel disease phenotype through divergent innate immunomodulation. Sci Immunol. 2022 Apr 8;7(70):eabn6660. DOI: 10.1126/sciimmunol.abn6660
134. Calabrese E, Zorzi F, Monteleone G, Del Vecchio Blanco G. Onset of ulcerative colitis during SARS-CoV-2 infection. Dig Liver Dis. 2020;52(11):1228-1229. DOI: 10.1016/j.dld.2020.06.003
135. Taxonera C, Fisac J, Alba C. Can COVID-19 Trigger *De Novo* Inflammatory Bowel Disease? Gastroenterology. 2021;160(4):1029-1030. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.026
136. Imperatore N, Bennato R, D'Avino A, Lombardi G, Manguso F. SARS-CoV-2 as a Trigger for *De Novo* Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(7):e87-e88. DOI: 10.1093/ibd/izab040
137. Tursi A, Nenna R. COVID-19 as a Trigger for *De Novo* Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2022;28(6):e76-e77. DOI: 10.1093/ibd/izab298
138. Preziosi NA, Rizvi AH, Feerick JD, Mandelia C. *De Novo* Pediatric Ulcerative Colitis Triggered by SARS-CoV-2 Infection: a Tale of 2 Sisters. Inflamm Bowel Dis. 2022;28(10):1623-1625. DOI: 10.1093/ibd/izac142



139. Morita A, Imagawa K, Tagawa M, Sakamoto N, Takada H. Case report: Immunological characteristics of *de novo* ulcerative colitis in a child post COVID-19. *Front Immunol.* 2023 Feb 16;14:1107808. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1107808
140. Sweeny KF, Zhang YJ, Crume B, Martz CA, Blessing MM, Kahn SA. Inflammatory Bowel Disease Presenting With Concurrent COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatrics.* 2021 Apr;147(4):e2020027763. DOI: 10.1542/peds.2020-027763
141. Krawiec P, Opoka-Winiarska V, Pac-Kozuchowska E. Is It Inflammatory Bowel Disease Flare or Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with COVID-19? *J Clin Med.* 2022 May 13;11(10):2765. DOI: 10.3390/jcm11102765
142. Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses.* 2020 Dec;145:110345. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110345
143. Van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol.* 2020 Jun 26;11:1580. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01580
144. Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome – A Key Player in Antiviral Responses. *Front Immunol.* 2020;11:211. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00211
145. Cenac N, Altier C, Motta JP, d'Aldebert E, Galeano S, Zamponi GW, et al. Potentiation of TRPV4 signalling by histamine and serotonin: an important mechanism for visceral hypersensitivity. *Gut.* 2010 Apr;59(4):481-8. DOI: 10.1136/gut.2009.192567
146. Zhen Y, Zhang H. NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2019 Feb 28;10:276. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00276
147. Dvornikova KA, Bystrova EY, Churilov LP, Lerner A. Pathogenesis of the inflammatory bowel disease in context of SARS-CoV-2 infection. *Mol Biol Rep.* 2021 Jul;48(7):5745-5758. DOI: 10.1007/s11033-021-06565-w
148. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020 Jun;69(6):997-1001. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013
149. Buscarini E, Manfredi G, Brambilla G, Menozzi F, Londoni C, Alicante S, et al. GI symptoms as early signs of COVID-19 in hospitalised Italian patients. *Gut.* 2020 Aug;69(8):1547-1548. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321434
150. Massimino L, Palmieri O, Facoetti A, Fuggetta D, Spanò S, Lamparelli LA, et al. Gut virome-colonising *Orthohepadnavirus* genus is associated with ulcerative colitis pathogenesis and induces intestinal inflammation *in vivo*. *Gut.* 2023 Feb 14;gutjnl-2022-328375. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328375
151. Ledder O, Turner D. Antibiotics in IBD: Still a Role in the Biological Era? *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(8):1676-1688. DOI: 10.1093/ibd/izy067
152. Boucher D, Barnich N. Phage Therapy Against Adherent-invasive *E. coli*: Towards a Promising Treatment of Crohn's Disease Patients? *J Crohns Colitis.* 2022 Nov 1;16(10):1509-1510. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac070
153. Baumgartner M, Zirnauer R, Schlager S, Mertens D, Gasche N, Sladek B, et al. Atypical enteropathogenic *E. coli* are associated with disease activity in ulcerative colitis. *Gut Microbes.* 2022 Jan-Dec;14(1):2143218. DOI: 10.1080/19490976.2022.2143218
154. Gowen R, Gamal A, Di Martino L, McCormick TS, Ghannoum MA. Modulating the Microbiome for Crohn's Disease Treatment. *Gastroenterology.* 2023 Apr;164(5):828-840. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.017

**Информация о соавторах:**

Ситкин Станислав Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, ведущий научный сотрудник научной группы «Метабономика неинфекционных заболеваний» Института экспериментальной медицины  
ORCID: 0000-0003-0331-0963

Бакулин Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
ORCID: 0000-0002-6151-2021

Скалинская Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
ORCID: 0000-0003-0769-8176

Воробьев Сергей Леонидович, кандидат медицинских наук, директор Национального центра клинической морфологической диагностики  
ORCID: 0000-0002-7817-9069

Павлова Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова  
ORCID: 0000-0002-7919-2599

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института с курсом гастроэнтерологии государственного исследовательского университета  
ORCID: 0000-0001-7308-7280

**Information about co-authors:**

Stanislav I. Sitkin, MD, PhD, Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics of Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, Leading Researcher, Non-Infectious Disease Metabolomics Group, Institute of Experimental Medicine  
ORCID: 0000-0003-0331-0963

Igor G. Bakulin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
ORCID: 0000-0002-6151-2021

Maria I. Skalinskaya, MD, PhD, Associate Professor of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
ORCID: 0000-0003-0769-8176

Sergey L. Vorobyev, MD, PhD, Director of the National Center for Clinical Morphological Diagnostics  
ORCID: 0000-0002-7817-9069

Elena Yu. Pavlova, MD, PhD, Assistant of the S.M.Ryss Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University  
ORCID: 0000-0002-7919-2599

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology of the Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Chief Researcher of the Department of Gastroenterology, Yu.E.Veltishev Research Clinical Institute of Pediatrics, Professor of the Department of Pediatrics with the Course of Children's Surgical Diseases of the Medical Institute of the Belgorod State Research University  
ORCID: 0000-0001-7308-7280