

27. Артеменков А. А. Оценка функционального состояния и резервных возможностей студентов в разные периоды обучения в вузе // Профилактическая медицина. 2013. № 3. С. 33–36.
28. Горшков Е. А., Коротина Л. Д. Исследование эмоциональной тревожности студентов на разных этапах обучения в педагогическом вузе // Молодой ученый. 2015. № 23 (2). С. 46–51. URL: <https://moluch.ru/archive/103/24325/> (дата обращения: 07.06.2018)
29. Малхазов О. Р. Динаміка індивідуально-психологічних та психофізіологічних характеристик студентської молоді (1976–2000 рр.) // Актуальні проблеми сучасної української психології. До 60-річчя від дня народження академіка С.Д. Максименка: Наукові записки Інституту психології ім. Г. С. Костюка АПН України. 2002. № 22. С. 173–181.
30. Gigantesco A. Occupational stress and mental health // Epidemiologia e Prevenzione. 2013. Vol. 37, Issue 1. P. 67–73.
31. Occupational role stress is associated with higher cortisol reactivity to acute stress // Wirtz P. H. et. al. Journal of Occupational Health Psychology. 2013. Vol. 18, Issue 2. P. 121–31. doi: <http://doi.org/10.1037/a0031802>

Дата надходження рукопису 24.05.2018

Юхименко Лілія Іванівна, кандидат біологічних наук, доцент, Навчально-науковий центр "Інститут біології та медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: liyukhimenko@ukr.net

Макарчук Микола Юхимович, доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра анатомії та фізіології, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: nikmak@univ.kiev.ua

УДК: 616.348-002-008.87

DOI: 10.15587/2519-8025.2018.141154

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА ПРИ ПОЗДНЕМ ДЕБЮТЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

© А. А. Дорофеева

В статье рассмотрены вопросы особенностей протекания, причин возникновения воспалительных заболеваний кишечника на примере пациентов с диагнозом неспецифический язвенный колит.

Цель исследования – выявить особенности кишечной микрофлоры у пациентов с ранним и поздним дебютом неспецифического язвенного колита.

Методы исследования: теоретические – анализ научно-методической и специальной литературы; экспериментальные методы – сбор образцов и выделение ДНК, определение олигонуклеотидных праймеров, полимеразная цепная реакция (ПЦР), определение микробиомного состава; математические – метод средних величин.

Проведен сравнительный анализ состава кишечной микрофлоры у пациентов с ранним и поздним дебютом неспецифического язвенного колита.

Результаты: В ходе исследования было определено, что в украинской популяции у пациентов с поздним началом развития НЯК уменьшается количество *Bacteroidetes*, а уровень *Actinobacteria* увеличивается. Были проанализированы изменения микробиоты у больных НЯК с различной локализацией воспалительного процесса. Установлено, что состав микробных типов достоверно отличается не только в зависимости от возраста начала заболевания, но также и от локализации воспалительного процесса в кишечнике. По мере роста распространенности НЯК уровень *Actinobacteria* был максимальным у больных с левосторонним поражением кишечника и поздним началом НЯК. Тогда как у больных с тотальным поражением кишечника, как при раннем, так и при позднем развитии НЯК было выявлено максимальное снижение *Faecalibacterium prausnitzii*.

Выводы: У больных НЯК отмечаются явления кишечного дисбиоза. Уровень *Actinobacteria* увеличивается у пациентов с поздним началом развития НЯК, а количество *Bacteroidetes* уменьшается. У больных с ранним и поздним началом заболевания выявлены разнонаправленные изменения кишечного микробиома, увеличивается число *Akkermansia muciniphila* и снижается *Faecalibacterium prausnitzii*, что может приводить к развитию и прогрессированию заболевания. Показатель соотношения *Firmicutes/ Bacteroidetes* может быть дополнительным маркером оценки выраженности кишечного дисбиоза у пациентов НЯК. При этом распространенность патологического процесса в кишечнике во многом предопределяет лечебную тактику и прогноз пациентов с НЯК.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*

1. Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются одной из актуальных проблем не только современной гастроэнтерологии но и медицины в целом. Это связано с тем, что в последние годы как в Украине так и в мире отмечается рост числа больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК). Так, по данным МОЗ Украины в 2015 году заболеваемость НЯК составила 21,1 на 100 тыс. населения, а БК 5,6 на 100 тыс. населения, что близко к показателям соседних с нами Европейских стран [1]. Несмотря на основные тенденции роста заболеваемости НЯК в молодом возрасте, в последние годы отмечается увеличение количества пациентов у которых неспецифический язвенный колит начинается во второй половине жизни (старше 50 лет) [2].

Отмечаются два пика заболеваемости - в молодом возрасте и во второй половине жизни. Неспецифический язвенный колит чаще манифестирует у молодых людей, 20–25 % всех случаев НЯК развиваются у лиц в возрасте 20 лет или моложе – раннее начало заболевания. Первый пик заболеваемости НЯК отмечается в 20–35 лет и рассматривается как раннее начало НЯК. Второй пик заболеваемости НЯК (вдвое меньше первого) наблюдается в возрасте 50–55 лет – рассматривается как поздний дебют НЯК. Развитие неспецифического язвенного колита у этой группы больных связано с накоплением предрасполагающих и провоцирующих факторов (генетической предрасположенностью, неблагоприятными факторами внешней среды, нарушениями питания, аллергизацией, приемом лекарственных препаратов) [3]. Сумма неблагоприятных провоцирующих факторов, возможно, способна приводить к позднему началу заболевания и предопределяет клинические особенности течения НЯК: более частые госпитализации, раннюю потребность в стероидных и иммуносупрессивных препаратах по сравнению с группой молодых пациентов. Возрастные пики заболеваемости НЯК связаны с различными факторами, среди которых определенную роль играет пол, место проживания, национальность. Но в большей степени возрастные особенности заболеваемости НЯК могут быть связаны с его патогенезом, в котором важную роль играет бактериальный состав микробиоты кишечника [4]. При этом существенное значение имеет не только количественное и качественное изменение микроорганизмов, но и особенности их взаимодействия с клетками организма-хозяина [2, 5].

2. Литературный обзор

Из всех микроорганизмов на сегодняшний день именно бактерии привлекают больше всего внимания, поскольку они связаны с формированием кишечного иммунитета и минимизацией возможности возникновения воспалительных процессов в кишечнике.

У больных НЯК имеет место снижение бактериального разнообразия слизистой оболочки кишечника. Несмотря на то, что микробный состав у пациентов с НЯК мало изучен, известно о снижении числа бактерий типа *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и развитии

менее распространенных в норме бактериальных таксонов, а также о изменениях в функциях бактериального микробиома, увеличении количества условно-патогенных микроорганизмов и бактерий, принадлежащих к *Proteobacteria*, а также уменьшению количества бактерий типа *Firmicutes* [6]. При анализе состава фекальной микробиоты у пациентов с НЯК отмечается снижение специфических бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* на фоне увеличения *Ruminococcus* [7].

Микробиота при НЯК является дисбиотической и характеризуется обратным соотношением *Firmicutes/Bacteroidetes*, связанным с увеличением количества *Proteobacteria*.

В настоящее время для изучения микрофлоры в качестве наиболее чувствительного и быстрого метода широко применяется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров, которые позволяют определить род и вид представителей микробиоценоза. ПЦР в режиме реального времени с видоспецифичными праймерами может предоставить точные количественные данные о кишечной микрофлоре [8, 9].

3. Цель и задачи исследования

Цель исследования – выявить особенности кишечной микрофлоры у пациентов с ранним и поздним дебютом неспецифического язвенного колита.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. На основе анализа научно-методической и специальной литературы изучить особенности протекания воспалительных заболеваний кишечника на примере неспецифического язвенного колита.

2. Определить особенности кишечной микрофлоры пациентов с диагнозом неспецифический язвенный колит.

3. При помощи метода количественной полимеразной реакции в режиме реального времени провести сравнительный анализ состава кишечной микрофлоры у пациентов с ранним и поздним дебютом неспецифического язвенного колита.

4. Материалы и методы исследований.

Было обследовано 80 пациентов с НЯК. Популяция пациентов, включенных в исследование, была представлена больными Киевской, Черниговской, Донецкой, Луганской, Полтавской Хмельницкой, Винницкой и Львовской областей. В группу больных НЯК были включены пациенты в возрасте от 20 до 72 лет из которых было 38 мужчин и 42 женщины. Ранний дебют НЯК выявлен у 39 (48,75 %), поздний у – 41 (51,25 %). Контрольную группу составляли 40 практически здоровых человек.

Диагноз устанавливали клинически. Верификацию диагноза проводили во время колоноскопии с биопсией для морфологического подтверждения НЯК.

Сбор образцов и выделения ДНК.

Образцы свежих фекалий каждый пациент помещал в специальный контейнер. В течение 10 мин после дефекации отбирали аликвоту фекалий, которую немедленно замораживали и хранили при температуре

–20 °С до выделения ДНК с помощью метода с фенол-хлороформом по протоколу. ДНК элюировали в 200 мкл буфера для элюирования. Количество и качество ДНК измеряли NanoDrop ND-8000 (Thermo Scientific, США). Образцы с концентрацией ДНК менее 20 нг или соотношением флуоресценции на длинах волн А 260/280 меньше чем 1,8 подвергали осаждению этанолом чтобы концентрировать, или дополнительно очищали в соответствии со стандартами качества.

Олигонуклеотидные праймеры.

Проведено количественное определение различных таксонов методом qPCR с использованием праймеров, ориентированных на ген 16S рНК, специфичный для *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, а также универсальных праймеров. Последовательности праймеров были такими:

Bacteroidetes: 798ebF АААСТСАААКГААТТ
GACGG (прямой)

cfb967R GGTAAGGTTCTCGCGTAT (обратный)

Firmicutes: 928F-Firm TGAAACTYAAAGGAАТТ
GACG (прямой)

1040FirmR ACCATGCACCACCTGTС (обратный)

Actinobacteria: Act920F3 TACGGCCGCAAGG
СТА (прямой)

Act1200R TCRTCCCCACCTTCCTCCG (обратный)

Faecalibacterium prausnitzii: GGAGGAAGAA
GGTCTTCGG (прямой)

ААТТСССГССАСТСТГСАСТ (обратный)

Akkermansia muciniphila: CAGCACGTGAA
GGTGGGGAC (прямой)

ССТТГССГТТГГСТТСАГАТ (обратный)

И универсальные бактериальные 16S рНК последовательности:

926F АААСТСАААКГААТТGACGG (прямой)

1062R СТСАСRRСACGAGCTGAC (обратный)

Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Реакцию ПЦР проводили в термоциклере Rotor-Gene 6000 в режиме реального времени (QIAGEN, Германия). Условия реакции ПЦР состояли из начальной стадии денатурации 5 мин при 95 °С, далее 30 циклов при 95 °С в течение 15 с, отжига в течение 15 с при 72 °С в течение 30 с и конечной стадии удлинения при 72 °С для 5 мин. Каждая реакция ПЦР содержала 0,05 единиц/мкл Таq-полимеразы (Sigma Aldrich), 0,2 ммоль каждого dNTP, 0,4 мкмоль каждого праймера, 1 × буфера, около 10 нг ДНК и воды до 25 мкл. Образцы амплифицировали со всеми парами праймеров в трех повторах. Cts (uni и spec) были пороговыми циклами, зарегистрированными термоциклером. Среднее значение Ct, полученное из каждой пары, было преобразовано в процентах с помощью формулы.

Определение микробного состава.

Определение микробного состава на уровне основного микробного типа проводили путем идентификации общего количества бактериальной ДНК, а ДНК *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria* – с по-

мощью количественной ПЦР в режиме реального времени (qRT-PCR), используя ген-нацеленные праймеры.

5. Результаты исследования

Полученные результаты иллюстрируют, что относительный состав основных микробных типов существенно отличался у особ с НЯК и контрольной группой.

В здоровой фекальной микробиоте мы наблюдали *Bacteroidetes* как доминирующую группу бактерий (табл. 1). Количество *Bacteroidetes* было достоверно ниже у пациентов с НЯК, чем у здоровых лиц при этом у пациентов с поздним дебютом заболевания количество *Bacteroidetes* было максимально сниженным. Количество *Firmicutes* было значительно снижено у пациентов с ранним началом НЯК, что может быть одним из биологических маркеров при диагностике заболевания. Следует отметить, что соотношение *Firmicutes/ Bacteroidetes* у больных с ранним и поздним началом НЯК было разнонаправленным, если при раннем дебюте НЯК соотношение *Firmicutes/ Bacteroidetes* снижалось и было достоверно ниже, чем у здоровых ($p < 0,05$), то у пациентов с поздним началом НЯК это соотношение значительно повышалось. Возможно, это свидетельствует о различных вариантах дисбиотических изменений кишечной микробиоты у больных с ранним и поздним дебютом НЯК. Количество *Actinobacteria* у больных НЯК значительно превосходило показатели здоровых лиц, это связано с тем, что в семейство *Actinobacteria* входит много представителей условно-патогенной флоры, количество которых возрастает при дисбиозе кишечника, особенно у пациентов с НЯК. Уровень *Actinobacteria* в зависимости от времени начала НЯК достоверно не отличался, хотя и был максимальным у больных с поздним дебютом НЯК.

В кишечном микробиоме важную роль играют регуляторные и сигнальные молекулы, которые продуцируются группой микроорганизмов, определяющих здоровые и адаптивные способности кишечной флоры индивидуума. В настоящее время недостаточно изучен видовой состав таких бактерий, однако *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii* рассматриваются как потенциальные кандидаты в регуляторную флору. Поэтому нами было изучено количество этих бактерий у здоровых и пациентов с НЯК. В целом по группе больных НЯК количество *Akkermansia muciniphila* достоверно не отличалось от показателей здоровых. Однако у пациентов с ранним и поздним дебютом НЯК выявлены разнонаправленные изменения этой флоры. При раннем начале НЯК количество *Akkermansia muciniphila* достоверно снижалось, тогда как при позднем дебюте заболевания выявлено повышение *Akkermansia muciniphila* в 4,4 раза по сравнению с показателями здоровых лиц. При этом количество *Faecalibacterium prausnitzii* у больных НЯК было достоверно снижено только при позднем дебюте заболевания, что свидетельствует о тяжелом кишечном дисбиозе у таких пациентов.

Таблица 1

Содержание бактерий %

Тип бактерий	Здоровые (n=28)	Всего НЯК (n=80)	Ранний дебют (n=39)	Поздний дебют (n=41)
<i>Bacteroidetes</i>	42,02	28,95*	37,37	20,95**
<i>Firmicutes</i>	36,48	26,65*	24,54	28,66
<i>Actinobacteria</i>	7,07	26,23*	25,5	26,93
F/B	0,87	0,92	0,66	1,37**
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0,48	0,46	0,29	0,62**
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10,5	9,34	11,9	6,9**
Others	14,41	18,16	12,59	23,46**

Примечание: * – достоверная разница в показателях здоровых и пациентов НЯК ($p < 0,05$); ** – достоверные отличия групп пациентов с ранним и поздним дебютом НЯК ($p < 0,05$)

Уровень представителей другой микробной флоры, прежде всего анаэробной у пациентов с НЯК был выше, чем у здоровых и количество анаэробов было максимальным у пациентов с поздним дебютом НЯК.

Следовательно, у больных НЯК отмечаются явления кишечного дисбиоза. У больных с ранним и поздним началом заболевания выявлены разнонаправленные изменения кишечного микробиома, а показатель соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* может быть дополнительным маркером оценки выраженности кишечного дисбиоза у пациентов НЯК.

У пациентов НЯК при постановке диагноза выявляли распространенность и локализацию воспалительного процесса в толстой кишке.

Распространенность патологического процесса в кишечнике во многом предопределяет лечебную тактику и прогноз пациентов с НЯК. Поэтому были

проанализированы изменения микробиоты у больных НЯК с различной локализацией воспалительного процесса. Дистальный НЯК с поражением прямой кишки выявлен у 26 пациентов из которых ранее начало заболевания имели 10, а позднее – 16 больных. Левосторонний НЯК с поражением прямой, сигмовидной и нисходящего отдела поперечно-ободочной кишки диагностировали у 26 пациентов (17 и 9 больных соответственно). У 28 пациентов был выявлен тотальный НЯК с поражением всех отделов толстой кишки. Из них 12 пациентов имели ранний дебют заболевания, а у 16 диагностировали позднее начало НЯК. Установлено, что состав микробных типов достоверно отличается не только в зависимости от возраста начала заболевания, но также и от локализации воспалительного процесса в кишечнике (табл. 2).

Таблица 2

Содержание бактерий при различной распространенности НЯК, %

Бактерии	ранний дебют дистальный (n=10)	ранний дебют тотальный (n=12)	ранний дебют левосторонний (n=17)	поздний дебют дистальный (n=16)	поздний дебют тотальный (n=16)	поздний дебют левосторонний (n=9)
<i>Bacteroidetes</i>	45,73	29,97	37,6	18,09*	17,5*	32,30
<i>Firmicutes</i>	25,1	32,78	18,34	17,6	35,03	34,72*
<i>Actinobacteria</i>	28,74	20,57	27,0	24,67	25,87	32,83*
<i>Akkermansia muciniphila</i>	0,06	0,75	0,1	0,56*	0,91	0,2
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	12,91	6,41	15,18	7,13*	5,1	9,69*
F/B	0,54	1,09	0,48	0,97	2,01*	1,07*

Примечание: * – достоверная разница $p < 0,05$

Количество *Bacteroidetes* по мере увеличения распространенности патологического процесса в толстой кишке у пациентов с НЯК имело тенденцию к снижению и было минимальным у пациентов с тотальным НЯК, как в группе больных с ранним, так и у лиц с поздним началом колита. В тоже время у пациентов с поздним дебютом НЯК количество *Bacteroidetes* было максимально сниженным. Количество *Firmicutes* по мере роста распространенности патологического процесса в толстой кишке несколько повышалось, что может быть связано с адаптационными механизмами кишечной флоры, однако соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* было максимальным у больных с наиболее распространенными фор-

мами – тотальным НЯК. Такие изменения были отмечены у пациентов обеих групп, что свидетельствует о выраженных изменениях кишечного микробиома у пациентов с тотальным НЯК. По мере роста распространенности НЯК количество *Actinobacteria* увеличивалось, при этом уровень *Actinobacteria* был максимальным у больных с левосторонним поражением кишечника и поздним началом НЯК.

Кроме того, были выявлены изменения относительного количества таксонов *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* у пациентов с различной распространенностью НЯК. У больных с ранним дебютом колита отмечалось снижение уровня *Akkermansia muciniphila*, преимущественно у па-

циентов с дистальным и левосторонним НЯК. Тогда как у больных НЯК с тотальным поражением кишечника, как при раннем, так и при позднем развитии НЯК было выявлено максимальное снижение *Faecalibacterium prausnitzii*.

Причины и последствия таких изменений будут выясняться, для установки дополнительной биологической связи между микробиомом НЯК и этиопатогенезом заболевания.

6. Обсуждение результатов исследования

Изменения состава кишечной микробиоты человека ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника, в частности таким как неспецифический язвенный колит. У больных НЯК отмечается снижение количества микробных популяций и субпопуляций в толстой кишке, изменение их метаболической активности [2]. Микробный состав у пациентов с НЯК изучен недостаточно, однако известно об увеличении количества условно-патогенных микроорганизмов и облигатных анаэробов, принадлежащих к *Proteobacteria*, а также уменьшению количества бактерий типа *Firmicutes*. НЯК также характеризуется снижением относительной доли кластера *Clostridium XIV* и большим содержанием кишечной палочки или сульфатредуцирующих бактерий. *Faecalibacterium prausnitzii* – относится к типу *Firmicutes*, классу клостридий. Это одна из самых распространенных бактерий в толстом кишечнике [1, 10].

В этиологии неспецифического язвенного колита многое остается неясным. Экспериментально установлено, что НЯК сопровождается снижением количества *F.prausnitzii*. Одним из продуктов, производимых этой бактерией, являются короткоцепочечные жирные кислоты (бутират), которые являются основным источником энергии для эпителиальных клеток кишечника, особенно в условиях воспаления и относительного энергодифицита [11].

Важнейшую роль играет проницаемость кишечного барьера и собственно колоноцитов которые служат защитным барьером, отделяющим организм от кишечных бактерий и продуктов их жизнедеятельности. Аномально высокая проницаемость этого барьера может привести к проникновению в организм из кишечника как микроорганизмов, так и их метаболитов, что может индуцировать или поддерживать воспалительный ответ [1].

Akkermansia muciniphila является регулятором проницаемости стенки кишечника, она продуцирует сигнальные молекулы, которые помогают регулировать уровень и продукцию муцинов – основного компонента поверхностного слоя слизи. Состав этого слизистого слоя и связанная с ним микробиота обеспечивает защитные и иммунокорректирующие функции. Повреждение целостности слизистого слоя может привести к изменению проницаемости кишечника [12]. Клиническим результатом этих изменений

является активация локального иммунного ответа с развитием микровоспаления, которое может вызвать системный воспалительный ответ и индуцировать развитие или обострение НЯК.

Изменения в микробиоме влияют как на состав, так и на функциональные возможности слизистого барьера кишечника при НЯК, а следовательно и на течение неспецифическим язвенным колитом. Возможно, культуры рассмотренных нами бактерий можно использовать не только как диагностические биологические маркеры при диагностике НЯК, но и как средство терапии для восстановления барьерной функции стенки кишечника. Это подчеркивают актуальность и необходимость дальнейшего изучения данной темы.

7. Выводы

1. Анализ научно-методической и специальной литературы позволил определить, что воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются одной из актуальных проблем не только современной гастроэнтерологии, в частности увеличивается количество пациентов с диагнозом неспецифический язвенный колит.

По данным ведущих специалистов НЯК сопровождается двумя пиками: ранний – 20–35 лет и поздний дебют, который приходится на возраст 50–55 лет, причем развитие НЯК в основном связано с накоплением предрасполагающих и провоцирующих факторов: генетической предрасположенностью, неблагоприятными факторами внешней среды, нарушениями питания, аллергизацией, приемом лекарственных препаратов. Следует отметить, что существенное значение имеет не только количественное и качественное изменение микроорганизмов, но и особенности их взаимодействия с клетками организма.

2. Изучение особенностей кишечной микрофлоры у пациентов с НЯК позволило констатировать существенные изменения кишечной микробиоты. Существенное отличие состава основных микробных типов выражается в низком количестве *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и повышенное содержание *Actinobacteria* по отношению к здоровым.

3. Сравнительный анализ кишечной микрофлоры у пациентов с ранним и поздним дебютом неспецифического язвенного колита позволил выявить следующие особенности: у пациентов с поздним началом развития НЯК уменьшается количество *Bacteroidetes*, а уровень *Actinobacteria* увеличивается, а также изменяется количество регуляторных бактерий: увеличивается число *Akkermansia muciniphila* и снижается *Faecalibacterium prausnitzii*, что может приводить к развитию и прогрессированию заболевания. Показатель соотношения *Firmicutes/ Bacteroidetes* может быть дополнительным маркером оценки выраженности кишечного дисбиоза у пациентов НЯК.

Литература

1. Functional Impacts of the Intestinal Microbiome in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease / Li J. et. al. // Inflammatory Bowel Diseases. 2015. Vol. 21, Issue 1. P. 139–153. doi: <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000215>

2. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management / Gomollón F. et. al. // Journal of Crohn's and Colitis. 2016. Vol. 11, Issue 1. P. 3–25. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
3. Inflammatory Bowel Diseases In: The Gut Microbiota The 4th organ of the Digestive System / Gerardi V. et. al. Roma, 2013. P. 18–21.
4. Scaldaferri F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis // Journal of Digestive Diseases. 2007. Vol. 8, Issue 4. P. 171–178. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2007.00310.x>
5. Guinane C. M., Cotter P. D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ // Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2013. Vol. 6, Issue 4. P. 295–308. doi: <https://doi.org/10.1177/1756283x13482996>
6. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial / Moayyedi P. et. al. // Gastroenterology. 2015. Vol. 149, Issue 1. P. 102–109.e6. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.001>
7. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives / Joossens M. et. al. // Gut. 2011. Vol. 60, Issue 5. P. 631–637. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.223263>
8. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis / Vickers A. D. et. al. // PLOS ONE. 2016. Vol. 11, Issue 10. P. e0165435. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165435>
9. A Widely Applicable Protocol for DNA Isolation from Fecal Samples / Zhang B.-W. et. al. // Biochemical Genetics. 2006. Vol. 44, Issue 11-12. P. 494–503. doi: <https://doi.org/10.1007/s10528-006-9050-1>
10. Rifaximin-Extended Intestinal Release Induces Remission in Patients With Moderately Active Crohn's Disease / Prantera C. // Gastroenterology. 2012. Vol. 142, Issue 3. P. 473–481.e4. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.032>
11. Comito D., Cascio A., Romano C. Microbiota biodiversity in inflammatory bowel disease // Italian Journal of Pediatrics. 2014. Vol. 40, Issue 1. P. 32. doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-32>
12. Nutrition, Gut Microbiota and Immunity: Therapeutic targets for IBD / J. D. Lewis, F. M. Ruehmele, G. D. Wu (Eds.). Basel, Karger, 2014. doi: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-02670-2>

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Бутенко Г. М.
Дата надходження рукопису 15.05.2018*

Дорофеева Анна Андреевна, аспірант, Лабораторія іммунології та патофізіології, Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарева НАМН України, ул. Вышгородская, 67, г. Киев, Украина, 04114
E-mail: dorofeyevaanna93@gmail.com