

Участие микробиоты кишечника человека в процессах хронического системного воспаления

Д.А. Каштанова, Л.В. Егшатын, О.Н. Ткачева

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России, Москва, Россия

В статье изложены современные представления о механизмах воздействия микробиоты кишечника на хроническое системное воспаление. Данные последних лет позволяют предположить тесную взаимосвязь многих нозологий с состоянием микробиоты кишечника. Все чаще эпидемиологические и клинические исследования подтверждают взаимосвязь работы иммунной системы с составом микробиоты кишечника, количественные и качественные изменения

которого могут индуцировать или подавлять вялотекущее воспаление и, тем самым, влиять на развитие неинфекционных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания, аллергические реакции и т.д.

Ключевые слова: вялотекущее воспаление, микробиота кишечника, медиаторы воспаления, липополисахарид, липотейхоевые кислоты, пептидогликаны, Т-регуляторные клетки.

The Involvement of Human Gut Microbiota in Chronic Systemic Inflammation

D.A. Kashtanova, L.V. Egshatyan, O.N. Tkachyova

National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

This article presents current view about the mechanisms of human gut microbiota influence on chronic systemic inflammation. Over the last years, evidence of close relationship between different medical conditions and gut microbiota status has been obtained. Epidemiological and clinical studies confirmed an association between immune system function and gut microbiota composition. Also, it has been found that qualitative and quantitative

changes in gut microbiota could induce or inhibit chronic inflammation and, therefore, influence on the development of non-infectious diseases, such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, allergic reactions etc.

Key words: chronic inflammation, gut microbiota, pro-inflammatory mediators, lipopolysaccharide, lipoteichoic acid, peptidoglycan, regulatory T-cells.

Введение

Организм человека является одной из плотно населенных сред обитания на Земле. Число микроорганизмов, обитающих в такой «биологической системе», насчитывает порядка 100 триллионов

бактерий, что значительно превышает общее число эукариотических клеток всех тканей и органов человека. Только 10% клеток организма являются нашими собственными, остальные 90% принадлежат бактериям. Совокупность всех микроорганизмов человека называется микрофлорой или микробиотой, а совокупность их генов — метагеномом. При этом метагеном человека в 100–150 раз больше генома самого человека [1].

Контактный адрес:
Дарья Андреевна Каштанова
Эл. почта: dr.kashtanova@gmail.com

Большая часть микроорганизмов приходится на желудочно-кишечный тракт. В 1 г слюны количество *колониеобразующих единиц* (КОЕ) составляет 10^8 – 10^{10} , в желудочном соке — 10^3 КОЕ/г, в двенадцатиперстной и тощей кишках 10^2 – 10^4 КОЕ/г, в подвздошной кишке и ободочной кишке порядка 10^{10} КОЕ/г и 10^{10} – 10^{12} КОЕ/г, соответственно [2, 3]. До 90% численного состава *микробиоты кишечника* (МК) приходится на бактерии филумов (типов) *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria* и некоторые меньшие по численности филумы, такие как *Akkermansia*, *Eubacterium* и *Subdoligranulum* [3].

В последние годы активно обсуждаются механизмы взаимодействия изменений качественного и количественного состава МК и вялотекущего хронического воспаления. Воспаление относится к числу наиболее распространенных типовых патологических процессов. Помимо острых процессов воспаления выделяют также вялотекущее или *хроническое системное воспаление* (ХрСВ) [5]. Под ХрСВ понимается хроническая избыточная продукция активированной иммунной системой, прежде всего ее мононуклеарным фагоцитирующим звеном, различных белков воспаления. В отличие от острого воспаления, когда секреция этих белков увеличивается в десятки и сотни раз, при ХрСВ она повышается всего в 3–5 раз. При хроническом системном воспалении происходит формирование относительно компенсированного равновесия между действием повреждающего фактора и системной воспалительной реакцией с одной стороны, и буферными системами противовоспалительной резистентности — с другой [6].

В настоящее время убедительно показано, что индуцируемый цитокинами острофазный ответ связан с дислипидемией, *инсулинорезистентностью* (ИР), атеросклерозом, онкологическими заболеваниями [7]. Считается, что именно хроническое системное воспаление является связующим звеном между инсулинорезистентностью, нарушениями углеводного и липидного обменов, ожирением, *сердечно-сосудистыми заболеваниями* (ССЗ), заболеваниями печени и т.д.

Значительная роль в индукции хронического воспаления отводится грамотрицательным бактериям, компонентом мембраны которых является липополисахарид, представляющий собой эндотоксин. С другой стороны, некоторые представители микробиоты способны подавлять процессы вялотекущего воспаления путем продукции таких метаболитов, как короткоцепочечные жирные кислоты, играющие огромную роль в работе иммунной системы. Доказана взаимосвязь состава микробиоты с количеством *T-регуляторных клеток* (Treg),

осуществляющих супрессорные функции. Описана также взаимосвязь состояния микробиоты кишечника с изменениями уровней *сывороточного амилоида А3* (SAA3) — важного фактора в развитии хронических неинфекционных заболеваний, связанных с ХрСВ.

1. Участие микробиоты в активации процессов воспаления

Основа распознавания во врожденном иммунитете — это узнавание молекулярных паттернов. Примерами таких паттернов служат липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны и липотейхоевые кислоты грамположительных микроорганизмов. В последние годы оживленно дискутируется роль стимуляции рецепторов врожденного иммунитета молекулярными паттернами, что связано с повышенной секрецией цитокинов и развитием хронического системного воспаления. ХрСВ обуславливает феномен воспаления жировой ткани, проявляющийся инфильтрацией ткани макрофагами, повышением секреции адипокинов, хемокинов. Совокупность этих сдвигов способствует развитию ожирения, СД II типа и атеросклероза [8].

1.1. Липополисахарид в развитии воспаления

Липополисахарид (ЛПС) является основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий. ЛПС состоит из трех фрагментов: липида А — консервативной части, практически одинаковой у грамотрицательных бактерий; ядра или центрального олигосахарида; высоковариабельной иммуногенной полисахаридной части (О-антигена). Из всех фрагментов ЛПС ответственным за токсичность является гидрофобный липид А. ЛПС в организме человека играет роль эндотоксина. Высвобождение его происходит в процессе физиологической гибели микроорганизмов, вызванной антибиотиками, системой комплемента или фагоцитозом, а также при синтезе компонентов внешней мембраны во время жизнедеятельности бактерий. Физиологические концентрации ЛПС необходимы для поддержания нормального функционирования иммунной системы организма, они способны повышать неспецифическую резистентность к инфекциям и опухолям [9]. Транслокация ЛПС из кишечника в региональные лимфатические узлы и кровь происходит при нарушении барьерной функции кишечника [10], например при употреблении продуктов, обогащенных жирами животного происхождения. Это приводит к «метаболической эндотоксемии» и системному воспалению. При высоком содержании жиров в пище еще одним из механизмов эндотоксемии является увеличе-

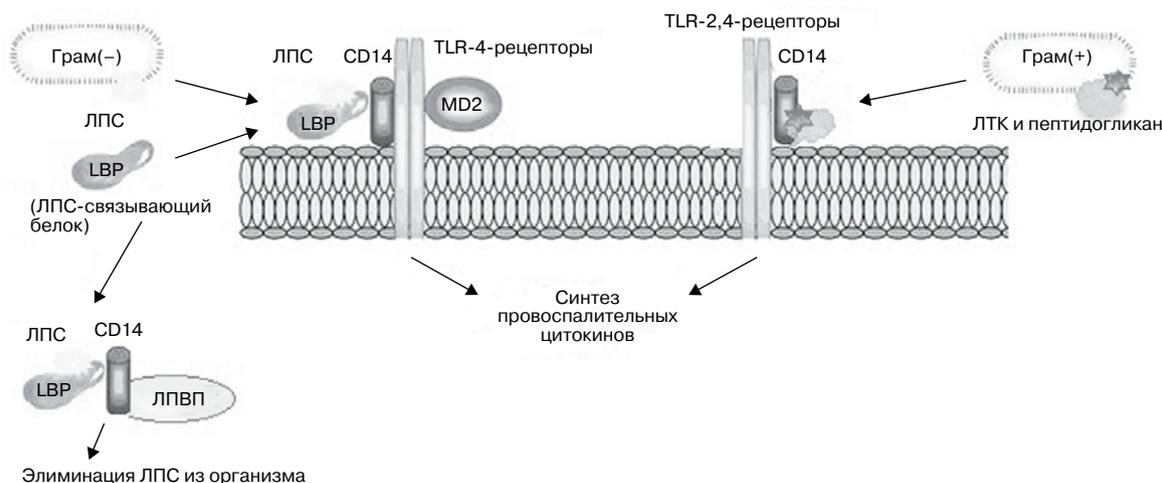


Рис. 1. Участие липополисахарида, пептидогликанов и липотейхоевых кислот в процессе воспаления. Примечание: Грам(-) — грамотрицательные бактерии; ЛПС — липополисахарид; LBP — ЛПС-связывающий белок; CD14 — мембранный рецептор; MD2 — белок системы врожденного иммунитета; TLR4 — Toll-подобный рецептор 4-го типа, ЛТК — липотейхоевая кислота.

ние количества желчи. Желчь обладает сильными антимикробными свойствами, но некоторые семейства, например *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides*, имеют более высокую устойчивость к желчи, таким образом, их содержание повышается. Кроме того, желчь оказывает некоторое влияние на проницаемость слизистой оболочки [11]. После попадания в кровоток ЛПС, являясь патоген-ассоциированным молекулярным паттерном, распознается клетками миеломоноцитарного ряда [12]. Паттерн-распознающие рецепторы экспрессируются лейкоцитами, и главную роль среди них играют клеточные Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) [13]. У человека идентифицировано 10 видов TLR (TLR1-10) [14], наиболее детально изучены TLR-2 и TLR-4. TLR-4 является специфичным для ЛПС, эти рецепторы находятся в большом количестве в жировой ткани, на мембране моноцитов, макрофагов, миелоидных, эндотелиальных, тучных клеток, клеток эпителия кишечника, что объясняет влияние ЛПС на различные ткани организма [15]. Лигандами TLR-4 являются также насыщенные жирные кислоты [16].

К паттерн-распознающим рецепторам относят также мембранные рецепторы (CD14, CD18, селектины и др.) и растворимые молекулы, которые распознают ЛПС, например *липополисахарид-связывающий белок* (Lipopolysaccharide binding protein — LBP) и компоненты системы комплемента. Посредством LBP липополисахариды связываются с протеином CD14. Рецептор CD14 не имеет внутриклеточной части, нужной для проведения активационного сигнала. Его функция заключает-

ся в связывании ЛПС и формировании высокоаффинного рецепторного комплекса вместе с TLR-4, то есть комплекса TLR-4 / LBP / CD14 (рис. 1).

Гликопротеин CD14 существует в двух формах — свободной и мембраносвязанной. Взаимодействие со свободной формой CD14 комплекса LBP/ЛПС предопределяет его связывание и передачу сывороточным *липопротеинам высокой плотности* (ЛПВП), которые служат своеобразным «стоком» для ЛПС и обеспечивают элиминацию ЛПС. Таким образом, ЛПВП снижают выраженность ЛПС-ассоциированных эффектов.

Взаимодействие LBP/ЛПС с мембраносвязанной формой CD14 катализирует связывание LBP/ЛПС с мембрано-ассоциированным протеином MD-2 (белком системы врожденного иммунитета), который повышает аффинность и стабильность всего комплекса CD14/TLR4/MD2 (см. рис. 1) [17, 18]. Сигнал, передающийся в клетку через TLR-4, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов — *интерлейкинов* (IL) — IL-1, IL-6, IL-18, *фактора некроза опухоли α* (ФНО-α), интерферона I типа, хемокинов. Также происходит активация цитокинов, стимулирующих дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов I типа — IL-12, IL-23, IL-27 [18]. В утилизации ЛПС участвуют, главным образом, рецепторы-«мусорщики» печени и белки CD18, которые, связывая ЛПС, запускают фагоцитоз подобных частиц.

В исследовании В. Viagi и соавт. доказана взаимосвязь между уровнями IL-6, IL-8 и количеством грамотрицательных бактерий типа *Proteobacteria* [19]. Различные грамотрицатель-

ные бактерии, населяющие ЖКТ, в разной степени иммуногенны. Так, эндотоксическая активность ЛПС *Bacteroides fragilis* относительно низкая по сравнению с активностью липополисахарида *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* [20].

1.2. Липотейхоевые кислоты и пептидогликаны в развитии воспаления

Кроме ЛПС грамотрицательных бактерий, CD14 связывает также компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий (пептидогликаны и липотейхоевую кислоту) и способствует их распознаванию TLR-2 и TLR-4.

Патогенность грамположительных бактерий обеспечивают *липотейхоевые кислоты* (ЛТК) и пептидогликаны. Они функционально сходны с эндотоксином грамотрицательных бактерий, также являются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, цитокин-стимулирующими бактериальными компонентами и лигандом для рецепторов TLR [21, 22]. Пептидогликан грамположительных бактерий является важнейшим элементом клеточной стенки, составляющим 40–90% ее массы и обеспечивающим ее прочностные, рецепторные и другие функции. Активация макрофагов под влиянием пептидогликана способствует повышению их метаболической активности. Кроме того, пептидогликан стимулирует выделение макрофагами ИЛ-1 [23]. Пептидогликан распознается TLR-2 и TLR-4, однако по данным последних лет, TLR распознают не только пептидогликан, но и тейхоевые кислоты [24]. Тейхоевые кислоты, связанные с гликолипидами мембран, называются липотейхоевыми кислотами [25]. Высвобождение ЛТК происходит также в результате лизиса бактерий [26].

2. Участие микробиоты в подавлении процессов воспаления

В то же время некоторые бактерии кишечной микробиоты способны препятствовать развитию воспаления посредством подавления микроорганизмов, запускающих воспалительные реакции, улучшения барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ, или же напрямую воздействуя на каскад воспалительной реакции.

По данным В. Biagi и соавт. [19] количество *Clostridium* кластера XIVa [27] имеет обратную корреляцию с уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8, принимающих участие в системном воспалении. Кроме того, была доказана достоверная связь низкого уровня *Faecalibacterium prausnitzii* с высокими уровнями провоспалительных цитокинов [28]. *Faecalibacterium prausnitzii*, как и *Lactobacillus*

paracasei, влияет на снижение секреции ИЛ-8 и на соотношение ИЛ10/ИЛ12 — маркер, признанный достоверным индикатором воспаления [28].

2.1. Т-регуляторные клетки в подавлении воспаления

В центре внимания фундаментальной и клинической иммунологии в настоящее время находится важнейшая регуляторная субпопуляция Т-лимфоцитов — *Т-регуляторные клетки* (Treg). Они оказывают супрессорное влияние на различные типы иммунокомпетентных клеток — на эффекторные Т-клетки, дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы. Основная функция Treg-клеток направлена на контроль иммунного ответа: они контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через угнетение активности Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток [29, 30]. Treg-клетки играют фундаментальную роль в контроле аутоиммунитета, аллергических реакций и трансплантационной толерантности.

В ряде исследований была показана связь между микробиотой кишечника и Treg-клетками. Основными специфическими маркерами Treg являются CD4, CD25 и FoxP3.

Т-регуляторные клетки экспрессируют транскрипционный фактор FoxP3 (forkhead box protein 3), связанный с X-хромосомой ядерный фактор транскрипции генов, ответственный за дифференцировку Т-клеток и экспрессию цитокинов и других факторов, участвующих в супрессии иммунного ответа [31]. Показано также, что FoxP3 может ингибировать факторы транскрипции NFAT (ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов) и NF-κB (ядерный фактор транскрипции каппа В) [32]. Ярким примером роли гена FoxP3 служит развитие у детей с мутацией его гена IPЕХ-синдрома (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) — синдрома дисрегуляции иммунитета, при котором развиваются полиэндокринопатии, энтеропатии, характеризующиеся полиорганной аутоиммунной патологией, аллергические проявления, гематологические нарушения [33].

На поверхности Treg экспрессируются рецепторы к цитокину ИЛ-2 — CD4+ и CD25+ [34,35]. Treg предотвращают не только аутоиммунные расстройства, но и контролируют иммунный ответ против вирусов, паразитов, бактерий и грибов [36] и предотвращают патологические иммунные реакции на собственную микрофлору. Наконец, Treg контролируют противоопухолевый иммунитет [37].

В исследовании А. Pronio и соавт. изучалось действие пробиотика, содержащего *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus aci-*

dophilus, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium infantis* и *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* в течение 12 месяцев [38]. По окончании исследования в группе пациентов, принимавших пробиотик, отмечалось значительное увеличение числа CD4⁺ и CD25⁺ клеток в подслизистом слое кишечника по сравнению с исходными значениями. У этих пациентов также снизилась экспрессия IL-1 β и повысилась экспрессия FoxP3 [38].

В другом открытом клиническом исследовании оценен эффект пробиотического йогурта, содержащего *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 через 30 дней после начала приема. По окончании эксперимента выявлено повышение количества CD4⁺ CD25⁺ клеток и снижение концентрации IL-12, а также ФНО- α - и IL-12-продуцирующих моноцитов и миелоидных дендритных клеток в крови пациентов [39].

2.2. Короткоцепочечные жирные кислоты в подавлении воспаления

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), или летучие жирные кислоты — монокарбоновые кислоты, являющиеся одним из продуктов микробной ферментации углеводов, жиров и белков. КЦЖК — маркеры относительного благополучия в кишечнике, они вырабатываются в основном анаэробными бактериями. Основными КЦЖК являются уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная, изовалериановая [40]. Неразветвленные КЦЖК (уксусная, пропионовая и масляная) образуются при анаэробном брожении углеводов, а метаболизм белков и продуктов их расщепления ведет к образованию разветвленных кислот — изомасляной и изовалериановой. Важным параметром гомеостаза в кишечнике является уровень КЦЖК. КЦЖК поддерживают слабокислую среду, что позволяет бутират-продуцирующим бактериям конкурировать с грамотрицательными и сохранять равновесие микрофлоры. При нормальном уровне содержания КЦЖК тормозится рост и размножение патогенных штаммов, которые в большинстве своем питаются белковыми субстратами. Это способствует подавлению гнилостных процессов и уменьшению образования аммиака, сульфидов, эндогенных канцерогенов, ароматических аминов. А уменьшение содержания этих кислот влечет за собой увеличение числа грамотрицательных бактерий и соответственно ЛПС [41].

Наибольшую концентрацию в просвете толстой кишки составляет ацетат (60%), в меньшей степени — пропионат (25%) и бутират (15%) [42].

В настоящее время хорошо изучен противовоспалительный эффект масляной кислоты, который происходит в основном за счет снижения активности гистоновой ацетилазы и ингибирования активации связанного с ней ядерного фактора (NF- κ B) эпителиоцитов толстой кишки. Бутират подавляет активность фактора NF- κ B, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа и отвечает за продукцию цитокинов, что приводит к снижению секреции провоспалительных цитокинов, подавляет пролиферацию и активность Т-клеток [43, 44].

Бутират-продуцирующими бактериями являются представители грамположительной группы *Firmicutes*, например *Eubacterium rectale/Roseburia* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii* [41, 45]. По данным Н. Sokol и соавт., *F. prausnitzii* обладают противовоспалительным действием в сигнальных системах, и выделяемый ими бутират блокирует активацию транскрипционного фактора NF- κ B [45]. В ряде исследований доказано снижение уровня провоспалительных цитокинов при увеличении потребления пищевых волокон или препаратов КЦЖК [46, 47].

КЦЖК связываются с белком GPR43, одним из рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors). GPR43 участвует в регуляции активности иммунной системы и воспаления, осуществляет межклеточную коммуникацию в иммунной системе. Такое взаимодействие необходимо для нормального разрешения процесса воспаления [48]. В исследовании [49] показано, что при дефиците GPR43 на экспериментальных моделях мышей с хроническими воспалительными заболеваниями воспалительные процессы не разрешались. Дисрегуляция процессов воспаления наблюдалась и у стерильных мышей, у которых были рецепторы GPR43, но отсутствовали бутират-продуцирующие бактерии.

Еще одним важным механизмом является участие КЦЖК в регуляции кишечной моторики. Поддержание активной перистальтики способствует дезинтоксикационной функции — выведению продуктов метаболизма белков, токсинов, канцерогенов.

3. Сывороточный амилоид А3 и микробиота

Сывороточный амилоидный белок (SAA), как и С-реактивный белок, синтезируется в период острой фазы. У человека существуют четыре формы SAA (SAA 1–4). Сывороточные амилоиды А являются маркерами и медиаторами воспаления, при остром воспалительном процессе их уровень повышается в 1000 раз, при вялотекущем — в 5–10 [50, 51]. В острой фазе воспаления гепатоциты секретируют *липопротеины высокой плотности*

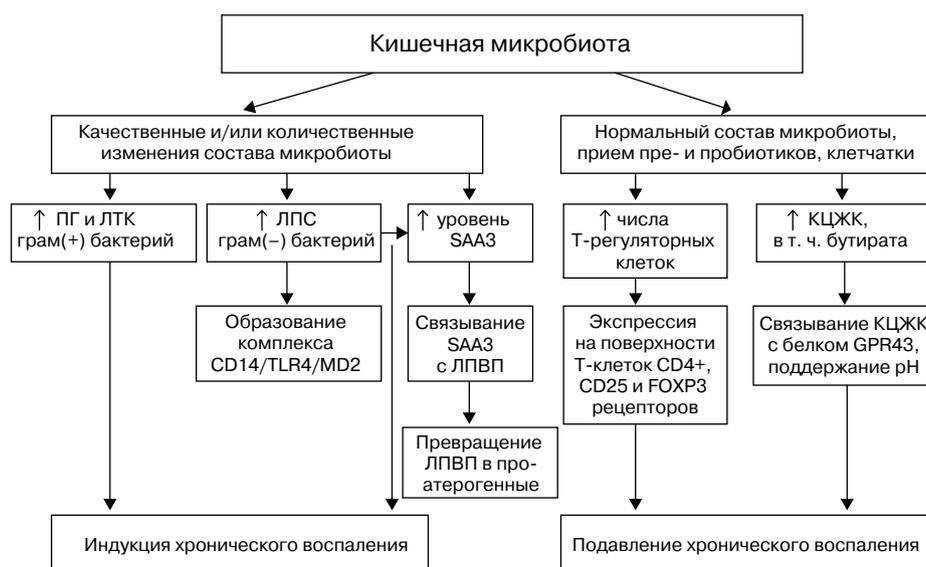


Рис. 2. Участие микробиоты кишечника и их метаболитов в процессах воспаления.

Примечание: см. рис. 1; ПГ — пептидогликан, ЛТК — липотейхоевые кислоты, CD14, CD4, CD5 — рецепторы; MD2 — белок системы врожденного иммунитета, TLR4 — Toll-подобный рецептор 4-го типа, КЦЖК — короткоцепочные жирные кислоты, SAA3 — сывороточный амилоид А3, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, FOXP3 — связанный с X-хромосомой ядерный фактор транскрипции генов, GPR43 — рецептор, сопряженный с G-белком.

(ЛПВП), в которых до 80% аполипопротеинов А-1 замещено на SAA [51]. Синтез SAA приводит к снижению в крови содержания холестерина-ЛПВП и аполипопротеинов А-1. При связывании SAA с ЛПВП увеличивается захват холестерина из ЛПВП макрофагами в 1,7 раз. Таким образом, взаимодействие ЛПВП с SAA приводит к утрате присущих им антиатерогенных свойств и превращению в проатерогенные [50, 51].

SAA обладают многими иммуномодуляторными свойствами, они могут индуцировать хемотаксис и экспрессию молекул адгезии, обладают цитокин-подобными свойствами. С повышением уровня SAA3 ассоциированы такие состояния, как ожирение, хроническая гипергликемия, ИР и ССЗ [53].

На синтез SAA влияют некоторые провоспалительные цитокины: IL-1, -2, -6, -11, ФНО- α , интерферон-гамма (ИФ- γ). Наибольшим влиянием на выработку SAA обладают IL-1, IL-6 и ФНО- α [54].

В эксперименте С.С. Reigstad и соавт. исследованы уровни SAA3 у стерильных мышей и мышей, выросших в привычных условиях (conventionally raised, CONV-R). У CONV-R мышей экспрессия SAA3 была существенно выше в жировой ткани и толстой кишке. В тканях толстой кишки CONV-R мышей была повышена экспрессия ФНО- α . Было выявлено, что SAA3 частично регулируется через сигнальные пути TLR, а клеточными источниками SAA3 являются эпителиальные клетки и макрофаги толстой кишки. Также показано, что эпителиаль-

ная экспрессия SAA3 может быть ответом на ЛПС грамотрицательных бактерий. *In vitro* показано, что под влиянием ЛПС эпителиальные клетки и макрофаги индуцируют экспрессию SAA3 [55].

В исследовании С. Poitou и соавт. показано 4-кратное повышение уровней SAA3 у людей с ожирением, несмотря на отсутствие клинических признаков воспаления [56]. При выраженном снижении веса в течение года у этих пациентов наблюдалось значительное снижение SAA. По данным той же работы, после введения ЛПС через 18 часов наблюдалось значительное увеличение экспрессии SAA3 в жировой ткани [56].

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что современные представления относительно регуляции цитокинового каскада тесно связаны с состоянием микробиоты кишечника, с ее качественными и количественными изменениями (рис. 2).

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что еще в 1888 году выдающийся русский ученый, лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников предвосхитил современные фундаментальные открытия в области микробиологии. Он говорил о микрофлоре как о самостоятельном «органе» человека, имеющем значительное влияние на организм в целом, в том числе и посредством токсинов и других метаболитов, продуцируемых бактериями, населяющи-

ми желудочно-кишечный тракт. В работах «Этюды оптимизма» и «Этюды о природе человека» И.И. Мечников выдвинул предположение о связи некоторых патологических состояний и заболеваний с составом микрофлоры, предсказал открытие возбудителей злокачественных опухолей и «сахарной болезни». Более того, уже тогда И.И. Мечников предсказал роль неспецифического воспаления, его моноцитарного звена в патогенезе развития орган-

ной патологии и старения организма. «Со временем и по отношению к клеточным элементам будет признано, что макрофаги нападают на живые и жизнеспособные клетки. Установление этого факта облегчит и принятие мер борьбы против преждевременной старости и ранней смерти, создавая тем условия для правильного наступления естественной смерти» [57].

Литература

- Булатова ЕМ, Богданова НМ. Кишечная микрофлора - один из факторов формирования здоровья человека. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава», «Медицинский совет» № 01 (2013) С. 30-31.
- Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R., et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:732-7.
- Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464:59-65.
- Sekelja M., Berget I., Rudi K. Unveiling an abundant core microbiota in the human adult colon by a phylogroup-independent searching approach. *ISME J* 2011; 5:519-31.
- Патофизиология под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 2012. Том 1, гл. 10, С. 660.
- Соломатина Л.В. Роль хронического системного воспаления в патогенезе терминальной почечной недостаточности у пациентов, получающих заместительную терапию программным гемодиализом. Автореферат диссертации 2012 г.
- Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2008; 2(21):37-48.
- Thjodleifsson B., Olafsson I., Gislason D., et al. Infections and obesity: a multinational epidemiological study. *Scand J Infect* 2008; 40:381-6.
- Liu A.H., Redmon A.H. Endotoxin: friend or foe? *Allergy and Astma Proc* 2001; 22:337-40.
- Schoeffel U., Pelz K., Haring R.U., et al. Inflammatory consequences of the translocation of bacteria and endotoxin to mesenteric lymph nodes. *Am J Surg* 2000; 180:65-72.
- Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C., et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57:1470-81.
- Ben-Baruch A., Michiel D., Oppenheim J. Signals and receptors involved in recruitment of inflammatory cells. *J Biol Chem* 1995; 270:11703-6.
- Brightbill H., Modlin R. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response. *Immunology* 2000; 101:1-10.
- Rock F.L.; Hardiman G., Timans J.C., Kastelein R., Bazan J.F. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc. National Academy of Sciences USA* 1998; 95:588-93.
- Fitzgerald K.A., Rowe D.C., Golenbock D.T. Endotoxin recognition and signal transduction by the TLR4/MD2-complex. *Microbes Infect* 2004; 6:1361-7.
- Lee J., Hwang D.H. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. *Molecules and Cells* 2006; 21(2):174-85.
- Tsukamoto H., Fukudome K., Takao S., et al. Lipopolysaccharide-binding protein-mediated Toll-like receptor 4 dimerization enables rapid signal transduction against lipopolysaccharide stimulation on membrane-associated CD14-expressing cells. *Int Immunol* 2010; 22(4):271-80.
- Gangloff S., Hijiya N., Haziot A., et al. Lipopolysaccharide structure influences the macrophage response via CD14-independent and CD14-dependent pathways. *Clin Inf Dis* 1999; 28:491-6.
- Biagi B., Nylund L., Candela M., et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010; 5:10667.
- Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56:1761-72.
- Хавкин А.И. Микрофлора и развитие иммунной системы. *Вопросы современной педиатрии* 2012; 11(5):86-9.
- Ebert O., Ropke G., Marten A., Buttgerit P. TNF- α secretion and apoptosis of lymphocytes mediated by gene transfer. *Cytokines and Cell Molecular Therapy* 1999; 5(3):165-73.
- Маянский А.Н., Чеботарь И.В., Фокина Ю.В. Реактивность к пептидогликану стафилококков в системе «нейтрофил-эндотелий». *ЖМЭИ* 1995; 4:75-8.
- Archibald A.R., Hancock I.C., Harwood C.R. Cell wall structure, synthesis, and turnover. A.L. So nenshein, J.A. Hoch, and R. Lo sick eds., *American Society for Microbiology*, 1993. 381-410.
- Fischer W. Lipoteichoic acid and lipids in the membrane of *Staphylococcus aureus*. *Med Microbiol Immunol* 1994; 183(2):61-76.
- Courtney H.S., Hasty D.L., Dale J.B. Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci. *Ann. Med* 2002; 34(2):77-87.
- Collins M., Lawson P., Willems A., et al. The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and

- eleven new species combinations. *Int J Syst Bacteriol* 1994; 44:812-26.
28. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *PNAS* 2008; 105:16731-6.
29. Железникова Г.Ф., Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию, Журнал инфектологии 2011; 3(1):6-13.
30. Ma H.L., Napierata L., Stedman N., et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum* 2010; 62(2):430-40.
31. Fontenot J.D., Rudensky A.Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T-cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nature Immunol* 2005; 6(4):331-7.
32. Bettelli E., Dastrange M., Oukka M. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:5138-43.
33. Gambineri E., Torgerson T., Ochs H. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance, a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(4):430-5.
34. Pandolfi F., Cianci R., Pagliari D., et al. Cellular mediators of inflammation: Tregs and TH17 cells in gastrointestinal diseases. *Mediators Inflamm* 2009; DOI 10.1155/2009/132028.
35. Tang Q., Bluestone J. The Foxp3+ regulatory T cell: A jack of all trades, master of regulation. *Nat Immunol* 2008; 9:239-44.
36. Елисеева Д.Д., Завалишин И.А., Караулов А.В. Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунных нарушений при рассеянном склерозе. Вестник РАМН 2012; 3:68-74.
37. Piccirillo C.A., Shevach E.M. Naturally-occurring CD4+CD25+ immunoregulatory T-cells: central players in the arena of peripheral tolerance. *Semin Immunol* 2004; 16(2):81-8.
38. Pronio A., Montesani C., Butteroni C., et al. Probiotic administration in patients with pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:662-8.
39. Lorea B.M., Kirjavainen P.V., Hekmat S., et al. Anti-inflammatory effects of probiotic yogurt in inflammatory bowel disease patients. *Clin Exp Immunol* 2007; 149:470-9.
40. Maslowski K.M., Vieira A.T., Aylwin N., et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461:1282-6.
41. Kumari R., Ahuja V., Jaishree P. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India. *World J Gastroenterol* 2013; 19:3404-14.
42. Fredstrom S.B. Apparent fiber digestibility and fecal short chain fatty acid concentrations with ingestion of two types of dietary fiber. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18:14-9.
43. Meijer K., de Vos P., Priebe M.G. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13:715-21.
44. Hamer H.M., Jonkers D., Venema K., et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:104-19.
45. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L., et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 28:16731-6.
46. Harig J.M., Soergel K.H., Komorowski R.A., Wood C.M. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation. *N Engl J Med* 1989; 32:23-8.
47. Vernia P., Marcheggiano A., Caprilli R., et al. Aliment Short-chain fatty acid topical treatment in distal ulcerative colitis. *Pharmacol Ther* 1995; 9:309-13.
48. Brown A.J., Goldsworthy S.M., Barnes A.A., et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003; 278:11312-9.
49. Maslowski K., Vieira A., Aylwin N., et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461:1282-6.
50. Tsun J.G., Shiu S.W., Wong Y., et al. Impact of serum amyloid A on cellular cholesterol efflux to serum in type 2 diabetes mellitus. 2013; 231:405-10.
51. Саркисова И.А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза. Клиническая геронтология 2009; 2:14-20.
52. Kumon Y., Suehiro T., Ikeda Y., et al. Influence of serum amyloid A protein on high density lipoprotein in chronic inflammatory disease. *Clin Biochem* 1993; 26:505-11.
53. Faty A., Ferré P., Commans S. The acute phase protein serum amyloid A induces lipolysis and inflammation in human adipocytes through distinct pathways. *PLoS One* 2012; 7:1.
54. Migita K., Eguchi K., Tsukada T., et al. Increased circulating serum amyloid A protein derivatives in rheumatoid arthritis patients with secondary amyloidosis. *Laboratory Investigation* 1996; 75:371-5.
55. Reigstad C.S., Lundén G.O., Felin J., et al. Regulation of serum amyloid A3 (SAA3) in mouse colonic epithelium and adipose tissue by the intestinal microbiota. *PLoS ONE* 2009; 4(6): DOI: 10.1371/journal.pone.0005842.
56. Poitou C., Coussieu C., Rouault C., et al. Serum amyloid A: a marker of adiposity-induced low-grade inflammation but not of metabolic status obesity. *Silver Spring* 2006; 14(2):309-18.
57. Мечников И.И. Этюды оптимизма. Наука, 1964. с. 124.