

Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии

С.И. Ситкин¹⁻³, Е.Б. Авалуева¹, Л.С. Орешко¹, А.И. Хавкин⁴¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;³ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;⁴ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Intestinal microbiota and dysbiosis in celiac disease

S.I. Sitkin¹⁻³, E.B. Avalueva¹, L.S. Oreshko¹, A.I. Khavkin⁴¹Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;³State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia;⁴Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — хроническое иммуноопосредованное заболевание, вызванное пищевым глютеном у генетически предрасположенных индивидуумов. Изменения микробиоты кишечника способствуют потере толерантности к глютену и повышению проницаемости кишечного барьера, участвуя в патогенезе целиакии. Таксономический дисбиоз при целиакии характеризуется уменьшением количества пробиотических (противовоспалительных) микроорганизмов *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличением численности провоспалительных бактерий, таких как *Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. Нарушения по типу функционального (метаболического) дисбиоза характеризуются пониженным уровнем короткоцепочечных жирных кислот, особенно бутирата, в кале и значительным повышением уровня метаболитов микробного происхождения в крови и моче больных. Изучение функциональной активности микробиоты кишечника будет способствовать разработке новых терапевтических подходов к ведению пациентов с целиакией.

Ключевые слова: дети, целиакия, бутират, дисбиоз кишечника, метаболомика, метагеномика, микробиота, пробиотики.

Для цитирования: Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Хавкин А.И. Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 116–122. DOI: 10.21508/1027-4065–2021–66–2–116–122

Celiac disease is a chronic immune-mediated disease caused by dietary gluten in genetically predisposed individuals. Dysbiotic changes in the intestinal microbiota contribute to a loss of gluten tolerance and an increase in the intestinal permeability of the barrier, thus contributing to the pathogenesis of celiac disease. Taxonomic dysbiosis in celiac disease is characterized by a decrease in probiotic (anti-inflammatory) bacteria such as *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* and an increase in proinflammatory bacteria such as *Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. Functional (metabolic) dysbiosis is characterized by reduced short-chain fatty acids, especially butyrate, in feces and by a significant increase in the microbial metabolites in the blood and urine of patients with celiac disease. The study of the functional activity of the intestinal microbiota will contribute to novel therapeutic approaches in management of patients with celiac disease.

Key words: children, celiac disease, butyrate, intestinal dysbiosis, metabolomics, metagenomics, microbiota, probiotics.

For citation: Sitkin S.I., Avalueva E.B., Oreshko L.S., Khavkin A.I. Intestinal microbiota and dysbiosis in celiac disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(2): 116–122 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065–2021–66–2–116–122

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — хроническое иммуноопосредованное заболевание, вызванное пищевым глютеном у генетически предрасположенных индивидуумов. Данные недавних

исследований свидетельствуют, что микробиота кишечника играет сложную модулирующую роль в иммунном ответе организма человека на глютен [1]. По мнению ряда исследователей, изменения микро-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Ситкин Станислав Игоревич — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; зав. научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии Государственного научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов, ORCID: 0000-0003-0331-0963
e-mail: drsitkin@gmail.com

Авалуева Елена Борисовна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутрен-

них болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0001-6011-0998

Орешко Людмила Саварбековна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-2726-9996
191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

биоты кишечника, наряду с воздействием пищевого глютена и генетической предрасположенностью, входят в группу наиболее значимых факторов, способствующих потере толерантности к глютену и повышению проницаемости кишечного барьера, участвуя, таким образом, в патогенезе целиакии [2, 3]. Дисбиоз кишечника встречается как у пациентов с вновь выявленной целиакией, так и у больных, получающих безглютеновую диету. В первом случае следует говорить о возможной этиопатогенетической роли дисбиотических изменений, во втором, скорее всего, — о вторичных изменениях микробиоценоза (вторичный дисбиоз кишечника), обусловленных уменьшением употребления пищевых волокон больными целиакией, находящимися на безглютеновой диете [4–6].

Таксономический дисбиоз кишечника при целиакии

Таксономический дисбиоз при целиакии характеризуется уменьшением количества пробиотических (противовоспалительных) микроорганизмов (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*), увеличением численности провоспалительных бактерий, таких как *Bacteroides* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. и др., а также повышенным отношением количества *Bacteroides fragilis* к содержанию пробиотической бутират-продуцирующей бактерии *F. prausnitzii* [1, 6–9].

У больных целиакией, в том числе у пациентов, находящихся на безглютеновой диете, численность группы *Lactobacillus*, как и уровень *Bifidobacterium* spp., в большинстве исследований значительно снижены (по сравнению с таковыми у здоровых) [8–10]. При этом у детей с целиакией состав лактобацилл отличается даже большим разнообразием. Такие виды, как *Lactobacillus curvatus*, *Leuconostoc mesenteroides* и *Leuconostoc carnosum* характерны для больных целиакией, в то время как группа *Lactobacillus casei*, включающая *L. casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus zeae*, является атрибутом микробиоты здоровых детей [10]. Большое видовое разнообразие *Bifidobacterium*, напротив, характерно для здоровых детей, доминирующим видом бифидобактерий в микробиоте которых был *Bifidobacterium longum* [10]. У пациентов с целиакией разнообразие бифидобактерий, как правило, снижено, причем у больных детей некоторые виды (например, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium dentium*) могут отсутствовать [10]. У детей, больных целиакией, снижается как общий уровень бифидобактерий, так и численность *Bifidobacterium longum* [11]. У пациентов с целиакией (как у взрослых, так и у детей) *B. bifidum* встречается чаще, чем у здоровых, однако у детей данные различия незначимы [10, 12]. У здоровых детей *B. adolescentis* встречался чаще, чем у больных целиакией [10]. Данные собственного

исследования, продемонстрировавшего значительное снижение уровня *Bifidobacterium* spp. у пациентов с целиакией по сравнению с таковым как у здоровых добровольцев, так и больных язвенным колитом, подтверждают результаты, полученные другими исследователями, и, скорее всего, свидетельствуют о возможной защитной роли некоторых видов бифидобактерий при целиакии [6].

Данные о роли бактериоидов в развитии целиакии и об их количественных изменениях весьма немногочисленны и сводятся к обсуждению возможного участия в патогенезе целиакии *Bacteroides vulgatus*, уровень которого значительно повышен у детей с высоким генетическим риском возникновения целиакии, и *Bacteroides fragilis*, содержание которого повышено у пациентов с целиакией. Особое внимание при этом уделяется штаммам *B. fragilis* с высокой металлопротеазной активностью (гены металлопротеаз *bft* и *mpII*, глиадин-специфические металлопротеазы) [13, 14].

Снижение в кале уровня одной из основных бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* вначале было установлено только у детей с целиакией, не получавших безглютеновую диету [7]. Количество *F. prausnitzii* у здоровых детей и детей с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету, при этом статистически значимо не различалось [7]. Впоследствии было выявлено уменьшение количества *F. prausnitzii* в кале у пациентов с целиакией, находящихся на безглютеновой диете; это подтвердило предположения о том, что безглютеновая диета неполностью восстанавливает нарушенную микробиоту (первичный дисбиоз, связанный с целиакией), но и сама способствует развитию дополнительных нарушений микробиоценоза кишечника (вторичный дисбиоз, связанный с уменьшением употребления пищевых волокон), по крайней мере у взрослых пациентов [6]. Так, итальянские исследователи показали, что длительная безглютеновая диета не смогла полностью восстановить не только микробиоту у детей, больных целиакией, но и метаболом кала и мочи, характеризующийся значительными изменениями концентраций некоторых короткоцепочечных жирных кислот (бутират, пропионат), аминокислот (глутамин и др.) и сложных эфиров (этилацетат, октилацетат) [15]. Испанские исследователи продемонстрировали воздействие безглютеновой диеты (в течение 1 мес) на микробиоту кишечника у здоровых взрослых добровольцев, выражавшееся в снижении уровней не только *F. prausnitzii*, но и *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., а также в увеличении количества *E. coli* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* [4].

Повышенные уровни *E. coli* были выявлены как у пациентов с активной целиакией, так и у больных в фазе ремиссии (по сравнению со здоровым контролем) [16]. При этом клоны вирулентных

филогенетических групп *E. coli* (B2+D) у пациентов с целиакией несли большее количество генов вирулентности, а распространенность таких генов вирулентности, как гены *P fimbriae* (*papC*), капсулы K5 (*sfaD/E*) и гемолизина (*hlyA*), в штаммах *E. coli*, выделенной у детей с целиакией, была значительно выше, чем у здоровых детей [17].

Вполне ожидаемым результатом у пациентов с целиакией было значительное повышение отношения *B. fragilis* к *F. prausnitzii* [6]. Изменение соотношения между ключевыми представителями двух важнейших групп анаэробных бактерий с увеличением доли бактероидов и соответственным уменьшением доли противовоспалительной *F. prausnitzii* характеризует таксономический дисбиоз кишечника, связанный прежде всего с воспалительными процессами в желудочно-кишечном тракте (дисбиоз провоспалительного типа) различной локализации.

Из других таксонов стоит отметить представителей семейства *Staphylococcaceae*, в том числе *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus pasteurii*, повышенные уровни которых были выявлены как в кале, так и в биоптатах двенадцатиперстной кишки у пациентов с активной целиакией [18, 19]. Кроме того, в образцах кала больных целиакией у штамма *S. epidermidis* было обнаружено увеличение носительства гена вирулентности *mecA* (ген устойчивости к метициллину) [18].

В одном из недавних исследований была предпринята попытка оценить возможные причинно-следственные связи между изменениями микробиоты кишечника и развитием целиакии с применением двухвыборочного менделевского рандомизационного анализа (2SMR) [20]. В результате впервые был идентифицирован ряд ассоциаций между микробиотой кишечника и однонуклеотидными полиморфизмами (SNP), связанными с целиакией. Большинство идентифицированных однонуклеотидных полиморфизмов при этом были ассоциированы с филумами *Firmicutes* и *Proteobacteria*, относительная численность которых изменяется у пациентов с целиакией. Кроме того, была выявлена связь между некоторыми полиморфизмами и метаболическими путями бактерий, ассоциированных с целиакией, что свидетельствует о важности изучения функциональных нарушений микробиоты.

Функциональный (метаболический) дисбиоз у больных целиакией

Помимо таксономического дисбиоза, при целиакии (в том числе у пациентов, находящихся на безглютеновой диете) с помощью методов метаболомики выявлены нарушения по типу метаболического (функционального) дисбиоза, характеризующиеся пониженным уровнем короткоцепочечных жирных кислот, особенно бутирата, в кале и значительным повышением уровня метаболитов микробного происхождения в крови и моче больных. Повышенные уровни индол-

уксусной, индолпропионовой, бензойной, янтарной и фумаровой кислот в крови, а также индоксилсульфата, паракрезолсульфата и фенилацетилглицина в моче больных целиакией свидетельствует о выраженных нарушениях анаэробного микробного метаболизма (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. и др.), которые могут оказать неблагоприятное действие (как топическое, так и системное) на организм пациента, нарушая формирование иммунологической толерантности к глютену, повышая проницаемость кишечного барьера и поддерживая воспаление [15, 21–24].

Снижение уровня короткоцепочечных жирных кислот, ассоциированное с дисбиозом кишечника, указывает на то, что бактериальные метаболиты могут играть роль в модулировании ответа кишечника на глютен [25]. Кроме того, дисбаланс между бутиратом и лактатом микробного происхождения, развивающийся у пациентов с целиакией, приводит к дисбалансу между изоформами белка FoxP3, участвующего в дифференцировке Трег-клеток, причем в сторону нефункциональной сплайсированной изоформы белка [26].

Выявленное повышение уровня 2-гидроксиизовалериановой кислоты у пациентов с целиакией (по сравнению со здоровыми добровольцами) также может быть следствием увеличенной продукции этого метаболита бактериями в результате нарушений микробиоценоза кишечника [24]. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о возможной связи между бактериями рода *Prevotella* (продуцентами 2-гидроксиизовалериановой кислоты) и целиакией [7, 27, 28]. Повышение концентраций дикарбоновых кислот (янтарной и фумаровой) в сыворотке крови у больных целиакией может указывать на возможную роль нарушений цикла трикарбоновых кислот (Кребса) и сопутствующей митохондриальной дисфункции, сопровождающих процессы воспаления и клеточной гипоксии, в патогенезе заболевания [24]. Ранее у пациентов с целиакией были выявлены метаболомные изменения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (повышенные концентрации сукцината, пирувата, изолейцина, лейцина и аспартата), также свидетельствующие о нарушениях цикла трикарбоновых кислот (дефицит энергии), гликолиза и метаболизма аминокислот [29].

Другие метаболиты, связанные с дисбиозом кишечника, уровень которых был значительно увеличен у детей с целиакией, включали провоспалительную конъюгированную желчную кислоту — тауродезоксихолевую кислоту, глюконо-D-лактон и изобутирил-L-карнитин [30]. Кроме того, недавно получены данные о нарушении бактериального метаболизма триптофана у больных целиакией, влекущего уменьшение продукции индольных производных триптофана — лигандов AhR (Aryl hydrocarbon receptor — рецептор ароматических углеводородов), защищающих от аутоиммунного воспаления, ассоциированного с потерей толерантности к глютену [31].

Патогенетическая роль микробиоты при целиакии

Обсуждаемые механизмы возможного участия дисбиотически измененной микробиоты кишечника в патогенезе целиакии включают взаимодействие как микробиоты с иммунной системой организма, так и микробиоты с глютенем. Так, в ряде бактериальных штаммов (*Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, *Neisseria flavescens*), выделенных у пациентов с целиакией, обнаружено более высокое содержание генов вирулентности [32]. Некоторые бактерии способны экспрессировать эпитопы, имитирующие глиадин, что может запускать Т-клеточный иммунный ответ [33]. Активация TLR4 (toll-подобный рецептор-4), липополисахаридом грамотрицательных бактерий может индуцировать продукцию интерлейкина-15 и интерлейкина-15Rα в дендритных клетках, модулируя процессы, приводящие к потере толерантности к глютену и деструкции тканей [34].

Дисбиоз кишечника может влиять на метаболизм глютена у пациентов с целиакией [3]. Микробная трансглютаминаза, аналогичная тканевой трансглютаминазе человека, может секретироваться бактериями кишечника (в основном *Firmicutes*), участвуя, таким образом, в патогенезе целиакии [32]. Кроме того, микробиом может напрямую влиять на проницаемость кишечника через высвобождение белка плотных контактов — зонулина [7].

Перспективы коррекции нарушений микробиоты кишечника у больных целиакией

Поскольку изменения микробиома кишечника, в том числе нарушения микробного метаболизма, играют важную роль в патогенезе целиакии, способствуя повышению проницаемости кишечного барьера, формированию аномального иммунного ответа и поддержанию хронического воспаления, то, независимо от того, является ли дисбиоз причиной или следствием заболевания, необходимость коррекции дисбиотических нарушений обуславливает необходимость принципиально иных подходов к лечению [35, 36]. Они включают применение пробиотиков, пребиотиков и метабиотиков в дополнение к безглютеновой диете и другим видам терапии [37–39].

Несмотря на значительный прогресс в изучении микробиома, эффективные и безопасные схемы коррекции дисбиоза кишечника и микробного дисметаболизма у пациентов с целиакией до настоящего времени не разработаны. Так, ни один из пробиотиков пока не рекомендован к применению при целиакии, хотя, с учетом данных об эффективности пробиотика *Bifidobacterium infantis* NLS у больных целиакией, проведение рандомизированных клинических исследований пробиотиков на основе бифидобактерий, как и пребиотиков, стимулирующих

рост собственных бифидобактерий, считается оправданным [38, 40, 41]. В отличие от бифидобактерий пробиотический потенциал некоторых штаммов лактобацилл (относящихся, например, к видам *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. fermentum*, *L. casei*) пока еще только изучается в экспериментальных исследованиях, а перспективы клинического применения пробиотиков на основе лактобацилл при целиакии представляются не вполне ясными [9, 38]. Будущие пробиотические стратегии могут также включать использование пробиотических штаммов, таких как *Rothia* spp. и *Aspergillus niger*, способных метаболизировать глютен, либо штаммов, таких как *Prevotella histicola*, полученных от пролеченных пациентов с целиакией, способных подавлять Т-клеточный иммунный ответ против эпитопов глиадина [42–44].

Данных об эффективности пребиотиков/пищевых волокон при целиакии также недостаточно, тем не менее в российских рекомендациях по диагностике и лечению целиакии имеются указания на целесообразность применения пребиотиков (как, впрочем, и пробиотиков) для восстановления эубиоза, а в последних рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации содержится указание на необходимость увеличения доли пищевых волокон в рационе (2016) [45–48].

Поскольку инициация патологических процессов, контролируемых микробиотой, осуществляется прежде всего на уровне низкомолекулярных соединений, можно надеяться на разработку методов своевременной терапии и средств эффективной профилактики путем модуляции микробиоты, в первую очередь, с помощью принципиально нового класса препаратов — метабиотиков (постбиотиков), например на основе бактериальных метаболитов, таких как масляная кислота (бутират) и другие короткоцепочечные жирные кислоты, индолпропионовая кислота, некоторые аминокислоты [49, 50]. В недавнем рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с целиакией, получавших дополнительно к безглютеновой диете метабиотик, содержащий масляную кислоту (250 мг) в виде бутирата кальция и инулин (250 мг), наблюдалось клинически значимое улучшение показателей по подшкалам синдрома диспепсии и синдрома абдоминальной боли Шкалы гастроинтестинальных симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) через 28 дней. Кроме того, прием масляной кислоты в комбинации с инулином значительно снижал интенсивность вздутия живота [37]. Рассматриваются также возможности применения трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с целиакией [51].

Таким образом, учитывая, что безглютеновая диета не полностью восстанавливает нарушенную микробиоту (первичный дисбиоз) и сама способствует развитию вторичного дисбиоза, связанного

с уменьшением употребления пищевых волокон, приобретает актуальность изучение эффективности кисломолочных продуктов, обогащенных пре- и пробиотиками как средства восстановления эубиоза пищеварительного тракта в период ремиссии целиакии на фоне безглютеновой диеты и в отсутствие непереносимости лактозы и/или белков коровьего молока. Благодаря воздействию функциональных компонентов специальных кисломолочных продуктов со сниженным содержанием лактозы происходит нивелирование последствий таксономического и метаболического дисбактериоза, влияние на кишечную проницаемость путем модуляции синтеза зонулина [52, 53]. В качестве иллюстрации можно привести результаты целой серии проспективных открытых рандомизированных исследований по оценке эффективности йогурта питьевого «Фруто-Няня», обогащенного пребиотиком инулином и пробиотиком бифидобактериями ВВ-12™. Результаты исследований показали, что ежедневное употребление йогурта с пребиотиками и пробиотиками нормализовало состав микрофлоры, стимулировали синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима. Это позволяет рекомендовать употребление обогащенных кисломолочных продуктов детского питания для расширения рациона пациентов, находящихся на безглютеновой диете, не только в качестве источника полноценного белка, жиров, углеводов, но и как донатора короткоцепочечных жирных кислот, пре- и пробиотиков [54–56].

Заключение

Согласно современным представлениям целиакию можно считать мультифакторным заболеванием, при котором, наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена, большое значение имеют факторы окружающей среды и прежде всего микробиота кишечника, роль которой в развитии заболевания требует дальнейшего изучения [1, 2, 46, 57]. Нарушения микробиоценоза кишечника, в том числе изменение метаболической активности микробиоты, играют значительную роль в патогенезе целиакии, способствуя повышению проницаемости кишечного барьера, формированию аномального иммунного ответа, развитию и поддержанию хронического воспаления [33, 52, 58]. Результаты относительно немногочисленных исследований, однако, не позволяют сделать однозначные выводы о первичном или вторичном характере этих нарушений, роли отдельных бактериальных групп (родов, видов) и значении конкретных микробных метаболитов в патогенезе и саногенезе рассматриваемых заболеваний. Работы в этом направлении, особенно исследования, основная цель которых состоит в изучении функциональной (метаболической) активности микробиоты и возможностей коррекции дисбиотических нарушений (как таксономических, так и метаболических), могут послужить основой для разработки новых терапевтических и диетологических подходов к ведению пациентов с целиакией [31, 37, 38, 59, 60].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Verdu E.F., Galipeau H.J., Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12(9): 497–506. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.90
- Valitutti F., Cucchiara S., Fasano A. Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients* 2019; 11(10): 2403. DOI: 10.3390/nu11102403
- Caio G., Lungaro L., Segata N., Guarino M., Zoli G., Volta U., De Giorgio R. Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients* 2020; 12(6): 1832. DOI: 10.3390/nu12061832
- De Palma G., Nadal I., Collado M.C., Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr* 2009; 102(8): 1154–1160. DOI: 10.1017/S0007114509371767
- Brown K., DeCoffe D., Molcan E., Gibson D.L. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* 2012; 4 (8): 1095–1119. DOI: 10.3390/nu4081095
- Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г. и др. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 1: 8–30. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ja., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Radchenko V.G. et al. Gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2017; 1: 8–30. (In Russ.)]
- De Palma G., Nadal I., Medina M., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children. *BMC Microbiol* 2010; 10:63. DOI: 10.1186/1471-2180-10-63
- Golfetto L., de Senna F.D., Hermes J., Beserra B.T., França F.S., Martinello F. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol* 2014; 51(2): 139–143. DOI: 10.1590/s0004-28032014000200013
- Lorenzo Pisarello M.J., Vintiñi E.O., González S.N., Pagani F., Medina M.S. Decrease in lactobacilli in the intestinal microbiota of celiac children with a gluten-free diet, and selection of potentially probiotic strains. *Can J Microbiol* 2015; 61(1): 32–37. DOI: 10.1139/cjm-2014-0472
- Sanz Y., Sánchez E., Marzotto M., Calabuig M., Torriani S., Dellaglio F. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51(3): 562–568. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2007.00337.x
- Collado M.C., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiol* 2008; 8: 232. DOI: 10.1186/1471-2180-8-232
- Nistal E., Caminero A., Vivas S., Ruiz de Morales J.M., Sáenz de Miera L.E., Rodríguez-Aparicio L.B., Casqueiro J. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacte-

- ria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie* 2012; 94(8): 1724–1729. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.03.025
13. Sánchez E., De Palma G., Capilla A., Nova E., Pozo T., Castillejo G. et al. Influence of environmental and genetic factors linked to celiac disease risk on infant gut colonization by *Bacteroides* species. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77(15): 5316–5323. DOI: 10.1128/AEM.00365-11
 14. Sánchez E., Laparra J.M., Sanz Y. Discerning the role of *Bacteroides fragilis* in celiac disease pathogenesis. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78(18): 6507–6515. DOI: 10.1128/AEM.00563-12
 15. Di Cagno R., De Angelis M., De Pasquale I., Ndagijimana M., Vernocchi P., Ricciuti P. et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol* 2011; 11: 219. DOI: 10.1186/1471-2180-11-219
 16. Schippa S., Iebba V., Barbato M., Di Nardo G., Totino V., Checchi M.P. et al. A distinctive ‘microbial signature’ in celiac pediatric patients. *BMC Microbiol* 2010; 10: 175. DOI: 10.1186/1471-2180-10-175
 17. Sánchez E., Nadal I., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Reduced diversity and increased virulence-gene carriage in intestinal enterobacteria of coeliac children. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 50. DOI: 10.1186/1471-230X-8-50
 18. Sánchez E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Intestinal *Staphylococcus* spp. and virulent features associated with coeliac disease. *J Clin Pathol* 2012; 65(9): 830–834. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200759
 19. Sánchez E., Donat E., Ribes-Koninckx C., Fernández-Murga M.L., Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl Environ Microbiol* 2013; 79(18): 5472–5479. DOI: 10.1128/AEM.00869-13
 20. García-Santesteban I., Cilleros-Portet A., Moyua-Ormazabal E., Kurilshikov A., Zhernakova A., Garcia-Etxebarria K. et al. A Two-Sample Mendelian Randomization Analysis Investigates Associations Between Gut Microbiota and Celiac Disease. *Nutrients* 2020; 12(5): 1420. DOI: 10.3390/nu12051420
 21. Di Cagno R., Rizzello C.G., Gagliardi F., Ricciuti P., Ndagijimana M., Francavilla R. et al. Different fecal microbiotas and volatile organic compounds in treated and untreated children with celiac disease. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75(12): 3963–3971. DOI: 10.1128/AEM.02793-08
 22. Sitkin S., Vakhitov T., Tkachenko E., Oreshko L., Zhigalova T. Metabolic dysbiosis concept and its biomarkers in ulcerative colitis and celiac disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(Suppl 1): S437. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.829
 23. Calabrò A., Gralka E., Luchinat C., Saccenti E., Tenori L. A metabolomic perspective on coeliac disease. *Autoimmune Dis* 2014; 2014: 756138. DOI: 10.1155/2014/756138
 24. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н. и др. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 7: 4–50. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ja., Tkachenko E.I., Lazebnik L.B., Oreshko L.S., Zhigalova T.N. et al. Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: A metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2017; 7: 4–50. (In Russ.)]
 25. Freire R., Ingano L., Serena G., Cetinbas M., Anselmo A., Sapone A. et al. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. *Sci Rep* 2019; 9(1): 7029. DOI: 10.1038/s41598-019-43426-w
 26. Serena G., Yan S., Camhi S., Patel S., Lima R.S., Sapone A. et al. Proinflammatory cytokine interferon- γ and microbiome-derived metabolites dictate epigenetic switch between forkhead box protein 3 isoforms in coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2017; 187(3): 490–506. DOI: 10.1111/cei.12911
 27. Hedberg M.E., Israelsson A., Moore E.R.B., Svensson-Stadler L., Wai S.N., Pietz G. et al. *Prevotella jejuni* sp. nov., isolated from the small intestine of a child with coeliac disease. *Int J Syst Evol Microbiol* 2013; 63(Pt 11): 4218–4223. DOI: 10.1099/ijs.0.052647-0
 28. Sjöberg V., Sandström O., Hedberg M., Hammarström S., Hernell O., Hammarström M.L. Intestinal T-cell responses in celiac disease – impact of celiac disease associated bacteria. *PLoS One* 2013; 8(1): e53414. DOI: 10.1371/journal.pone.0053414
 29. Sharma U., Upadhyay D., Mewar S., Mishra A., Das P., Gupta S.D. et al. Metabolic abnormalities of gastrointestinal mucosa in celiac disease: An in vitro proton nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(10): 1492–1498. DOI: 10.1111/jgh.12979
 30. Huang Q., Yang Y., Tolstikov V., Kiebish M.A., Ludvigsson J.F., Palm N.W. et al. Children Developing Celiac Disease Have a Distinct and Proinflammatory Gut Microbiota in the First 5 Years of Life. *bioRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.29.971242
 31. Lamas B., Hernandez-Galan L., Galipeau H.J., Constante M., Clarizio A., Jury J. et al. Aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is decreased in celiac disease leading to intestinal inflammation. *Sci Transl Med* 2020; 12(566): eaba0624. DOI: 10.1126/scitranslmed.aba0624
 32. Sacchetti L., Nardelli C. Gut microbiome investigation in celiac disease: from methods to its pathogenetic role. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(3): 340–349. DOI: 10.1515/cclm-2019-0657
 33. Petersen J., Ciacchi L., Tran M.T., Loh K.L., Kooy-Winkelar Y., Croft N.P. et al. T cell receptor cross-reactivity between gliadin and bacterial peptides in celiac disease. *Nat Struct Mol Biol* 2020; 27(1): 49–61. DOI: 10.1038/s41594-019-0353-4
 34. Kim S.M., Mayassi T., Jabri B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3): 425–435. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.001
 35. Cenit M.C., Olivares M., Codoñer-Franch P., Sanz Y. Intestinal Microbiota and Celiac Disease: Cause, Consequence or Co-Evolution? *Nutrients* 2015; 7(8): 6900–6923. DOI: 10.3390/nu7085314
 36. Girbovan A., Sur G., Samasca G., Lupan I. Dysbiosis a risk factor for celiac disease. *Med Microbiol Immunol* 2017; 206(2): 83–91. DOI: 10.1007/s00430-017-0496-z
 37. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г. и др. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 6: 77–98. [Sitkin S.I., Vakhitov T.Ja., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Radchenko V.G. et al. Dysbiosis in ulcerative colitis and celiac disease and its therapeutic correction by butyric acid plus inulin. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2017; 6: 77–98. (In Russ.)]
 38. de Sousa Moraes L.F., Grzeskowiak L.M., de Sales Teixeira T.F., Gouveia Peluzio Mdo C. Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(3): 482–489. DOI: 10.1128/CMR.00106-13
 39. Seiler C.L., Kiflen M., Stefanolo J.P., Bai J.C., Bercik P., Kelly C.P. et al. Probiotics for Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(10): 1584–1595. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000749
 40. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines ‘Probiotics and Prebiotics’. 2017 Feb. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guide->

- lines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english [Accessed 04 January 2021]
41. *Smecuol E., Hwang H.J., Sugai E., Corso L., Cherňavsky A.C., Bellavite F.P. et al.* Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of Bifidobacterium infantis naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(2): 139–147. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827759ac
 42. *Fernandez-Feo M., Wei G., Blumenkranz G., Dewhirst F.E., Schuppan D., Oppenheim F.G., Helmerhorst E.J.* The cultivable human oral gluten-degrading microbiome and its potential implications in coeliac disease and gluten sensitivity. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(9): E386–E394. DOI: 10.1111/1469-0691.12249
 43. *König J., Holster S., Bruins M.J., Brummer R.J.* Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Sci Rep* 2017; 7(1): 13100. DOI: 10.1038/s41598-017-13587-7
 44. *Bodkhe R., Marietta E.V., Balakrishnan B., Luckey D.H., Horwath I.E., Shouche Y.S. et al.* Human gut-derived commensal suppresses generation of T-cell response to gliadin in humanized mice by modulating gut microbiota. *Anaerobe* 2020; 25: 102237. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2020.102237
 45. *Capriles V.D., Arêas J.A.* Effects of prebiotic inulin-type fructans on structure, quality, sensory acceptance and glycemic response of gluten-free breads. *Food Funct* 2013; 4(1): 104–110. DOI: 10.1039/c2fo10283h
 46. *Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г. и др.* Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Терапевтический архив 2017; 89(3): 94–107. [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabel'nikova E.A., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G. et al. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. *Terapevticheskii arkhiv* 2017; 89(3): 94–107. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh201789394-107
 47. *Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Карпов А.А., Немцов В.И. и др.* Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 5: 3–12. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Karpov A.A., Nemtsov V.I. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2015; 5: 3–12. (In Russ.)]
 48. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Celiac Disease'. 2016. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/ce-liac-disease/english> [Accessed 04 January 2021]
 49. *Shenderov B.A.* Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis* 2013; 24. DOI: 10.3402/mehd.v24i0.20399
 50. *Хавкин А.И., Блат С.Ф.* Микробиоценоз кишечника и иммунитет. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011; 56(1): 159–174. [Khavkin A.I., Blat S.F. Enteric microbiocenosis and immunity. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2011; 56(1): 169–174. (In Russ.)]
 51. *Golfeyz S.* Celiac Disease and Fecal Microbiota Transplantation: A New Beginning? *Am J Gastroenterol* 2018; 113(8): 1256. DOI: 10.1038/s41395-018-0094-8
 52. *Комарова О.Н., Хавкин А.И.* Влияние пребиотиков на пищеварительный тракт. Вопросы практической педиатрии 2018; 13(5): 33–39. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Effect of prebiotics on the gastrointestinal tract. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2018; 13(5): 33–39. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-33-39 (In Russ.)]
 53. *Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волюнец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н.* Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии 2019; 17(1): 29–37. [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Voprosy detskoi dietologii* 2019; 17(1): 29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 (In Russ.)]
 54. *Хавкин А.И., Волюнец Г.В., Федотова О.Б., Соколова О.В., Комарова О.Н.* Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы. Трудный пациент 2019; 17(1–2): 28–36. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Fedotova O.B., Sokolova O.V., Komarova O.N. The use of dairy products in children's diet: experience and prospects. *Trudnyi patsient* 2019; 17(1–2): 28–36. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10005 (In Russ.)]
 55. *Комарова О.Н., Хавкин А.И.* Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология 2020; 17(1): 18–24. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2020; 17(1): 18–24. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078 (In Russ.)]
 56. *Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б.* Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(5): 116–125. [Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Microbiota and human diseases: dietary correction. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(5): 116–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. (in Russ.)]
 57. *Marasco G., Di Biase A.R., Schiumerini R., Eusebi L.H., Iughetti L., Ravaioli F. et al.* Gut Microbiota and Celiac Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61(6): 1461–1472. DOI: 10.1007/s10620-015-4020-2
 58. *Matsuoka K., Kanai T.* The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015; 37(1): 47–55. DOI: 10.1007/s00281-014-0454-4
 59. *Комарова О.Н., Хавкин А.И.* Особенности фактического питания и нутритивного статуса детей с целиакией. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018; 97(6): 99–103. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Peculiarities of the actual nutrition and nutritional status in children with celiac disease. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2018; 97(6): 99–103. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-99-103
 60. *Pecora F., Persico F., Gismondi P., Fornaroli F., Iuliano S., de'Angelis G.L., Esposito S.* Gut Microbiota in Celiac Disease: Is There Any Role for Probiotics? *Front Immunol* 2020; 11: 957. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00957

Поступила: 11.01.21

Received on: 2021.01.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.