

КОЛОНО ФЛОРА

Исследование количественного состава
микробиоты кишечника методом ПЦР
в реальном времени



Содержание

Введение	3	Shigella spp.	47
Исследование «Колонофлор»	6	Streptococcus spp.	49
Общее бактериальное число	9	Acinetobacter spp.	53
Lactobacillus spp.	11	Prevotella spp.	57
Bifidobacterium spp.	13	Eubacterium rectale	59
Enterococcus spp.	15	Ruminococcus spp.	61
Faecalibacterium prausnitzii	19	Roseburia inulinivorans	63
Bacteroides thetaiotaomicron	20	Blautia spp.	65
Akkermansia muciniphila	21	Methanobrevibacter smithii и Methanosphaera stadtmanae	67
Escherichia coli и Escherichia coli enteropathogenic	23	Parvimonas micra	69
Citrobacter spp.	27	Fusobacterium nucleatum	71
Enterobacter spp.	29	Образец заключения	73
Klebsiella spp.	31		
Proteus vulgaris / Proteus mirabilis	35		
Clostridium perfringens	37		
Clostridium difficile	39		
Candida spp.	41		
Staphylococcus aureus	43		
Salmonella spp.	45		

Введение

Микробиом кишечника представляет собой сложную, метаболически активную экосистему микроорганизмов, бактерий, вирусов и некоторых эукариот. Изучение микробиома, его симбиотических взаимодействий с организмом человека, а также исследование его патогенных свойств – важная область биомедицинской науки.

Колонизация желудочно-кишечного тракта микроорганизмами начинается во внутриутробном периоде, а «взрослый» состав микробиома формируется примерно к двум-трем годам¹. Нарушение формирования микробиома кишечника в неонатальном периоде и в раннем детском возрасте, вызванное приемом антибиотиков или другими неблагоприятными факторами, может иметь долгосрочные последствия для здоровья: способствовать развитию метаболических нарушений, повышенной восприимчивости к развитию аутоиммунной патологии^{2,3}.

Несмотря на то, что состав микробиоты кишечника взрослого человека имеет чрезвычайную степень индивидуальной вариативности и как такового общепринятого однозначного определения «здорового» микробиома не существует, можно выделить ряд характеристик, важных для осуществления барьерной, детоксикационной, метаболической и противоканцерогенной функций кишечного эпителия. Прежде всего, общее разнообразие микробных сообществ способствует стабильности микробиома и является важным фактором защиты в условиях инфекции, иммуносупрессии, при приеме антибиотиков^{4,5,6}. Обеднение состава микробиоты, напротив, повышает риск развития патологических процессов.

Комменсальные бактерии (или бактерии нормальной микрофлоры) способствуют поддержанию целостности кишечных барьеров (механического и иммунного) и предотвращению попадания антигенов и патогенов

в ткани слизистой оболочки. С одной стороны, бактерии нормальной микрофлоры препятствуют колонизации кишечника патогенными бактериями, конкурируя за питательные вещества и места адгезии на поверхности слизистой оболочки (явление, известное как «колонизационная резистентность»)⁷. С другой стороны, вырабатываемые ими лактат и короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), снижая pH среды, тормозят размножение патогенной микрофлоры⁸.

Микроорганизмы, населяющие кишечник, участвуют в расщеплении пищевых веществ, синтезе витаминов, микроэлементов и незаменимых аминокислот. Следствием значительного снижения численности лактобацилл и бифидобактерий может быть дефицит витаминов группы В (в том числе фолиевой кислоты) и витаминов группы К, необходимых для процессов кроветворения.

Одним из важнейших параметров кишечного гомеостаза является уровень продукции короткоцепочечных жирных кислот: масляной, пропионовой и уксусной. Масляная кислота – основной источник энергии для колоноцитов, обладает также противораковыми и противовоспалительными свойствами.

Снижение численности бактерий, утилизирующих углеводы с образованием масляной кислоты (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium* spp., *Roseburia* spp.), связывают с повышенным риском развития язвенного колита и злокачественных новообразований кишечника^{9,10}.

Исследования микробиома, основанные на методах молекулярной биологии (ПЦР и полногеномного секвенирования), выявили значимые ассоциации между присутствием определённых групп (видов) микроорганизмов и наличием патологии. Так при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) наблюдается общее снижение бактериального разнообразия, а также появление в просветной флоре бактерий (например, *Acinetobacter* spp., *Streptococcus* spp.), которые в норме населяют пристеночные слои кишечного эпителия^{11,12}.

У пациентов с колоректальным раком значительно чаще, чем у здоровых людей, в образцах фекалий обнаруживаются такие представители облигатных анаэробных бактерий, как *Fusobacterium nucleatum* и *Parvimonas micra*^{13,14,15}.

Существенные изменения качественного и количественного состава микробиоты кишечника выявлены у пациентов с эндокринными нарушениями (диабет 2 типа, метаболический синдром)^{16,17,18}. Следовательно, определенные микроорганизмы/группы микроорганизмов могут быть использованы в качестве биомаркеров для ранней диагностики различных заболеваний¹⁹. Кроме того, современные исследования, позволяющие выявить «благоприятные» и «неблагоприятные» таксоны микроорганизмов, а также их корреляции с наличием определенных веществ в пищевом рационе делают возможным развитие стратегий переформирования микробиома кишечника, в том числе с использованием методов индивидуального подбора пищевого рациона и пробиотических препаратов.

1. Bergstrom A, Skov T.H., Bahl M.L., Roager H.M., Christensen L.B., Ejlerskov K.T. et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014; 80(9): 2889–900.
2. Arrieta M, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015; 7:1–14.
3. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S, Lin D.L., Levan S, Fadrosch D, Panzer A.R., LaMere B, Elze Rackaityte, Nicholas W Lukacs, Ganesa Wegienka, Homer A Boushey, Dennis R Ownby, Edward M Zoratti, Albert M Levin, Christine C Johnson, Susan V Lynch. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016 Oct;22(10):1187-1191. doi: 10.1038/nm.4176.
4. Sidhu M, van der Poorten D. The gut microbiome. *Aust Fam Physician* 2017.
5. Bäckhed F, Fraser Claire M, Ringel Y, Sanders M.E., Sartor R.B., Sherman P.M., et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012.
6. Hollister E.B., Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology.* 2014.
7. Guarner, F.; Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003, 361, 512–519.
8. Stecher, B.; Hardt W. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol.* 2008, 16, 107-114.
9. Machiels K., Joossens M., Sabino J., de Preter V., Arijis I., Eeckhaut V., Ballet V., Claes K., van Immerseel F., Verbeke K. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014, 63, 1275–1283.
10. McLroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease – avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018.
11. Zhang Y-J, Li S, Gan R-Y, Zhou T, Xu D-P, Li H-B. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci.* 2015.
12. Tang M.S., Poles J, Leung J.M., Wolff M.J., Davenport M, Lee S.C., Lim Y.A., Chua K.H., Loke P, Cho I. Inferred metagenomic comparison of mucosal and fecal microbiota from individuals undergoing routine screening colonoscopy reveals similar differences observed during active inflammation. *Gut Microbes.* 2015;6(1):48-56. doi: 10.1080/19490976.2014.1000080.
13. McCoy A.N. et al. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PLOS ONE* 8, e53653 (2013).
14. Loftus M, Hassouneh SA-D, Yooseph S. Bacterial community structure alterations within the colorectal cancer gut microbiome *BMC Microbiol.* 2021 Mar 31;21(1):98. doi: 10.1186/s12866-021-02153-x.
15. Osman M.A., Neoh H-M, Ab Mutalib N-S, Chin S.F., Mazlan L, Ali RAR, Zakaria A.D., Ngiu C.S., Ang M.Y., Jamal R. *Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus stomatis*, *Fusobacterium nucleatum* and *Akkermansia muciniphila* as a four-bacteria biomarker panel of colorectal cancer. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2925. doi: 10.1038/s41598-021-82465-0.
16. Moran, C.P.; Shanahan, F. Gut microbiota and obesity: Role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014, 28, 585–597.
17. Crovesy, L.; Masterson, D.; Rosado, E.L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: A systematic review. *Eur. J. Clin.Nutr.* 2020.
18. Atzeni A, Galié S, Muralidharan J, Babio N, Tinahones FJ, Vioque J, Corella D, Castañer O, Vidal J, Moreno-Indias I, Torres-Collado L, Fernández-Carrión R, Fitó M, Olbeyra R, Martínez-González MA, Bulló M, Salas-Salvadó. Gut microbiota profile and changes in body weight in elderly subjects with overweight/obesity and metabolic syndrome. *J. Microorganisms.* 2021 Feb 10;9(2):346. doi: 10.3390/microorganisms9020346.
19. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Mar 17;11:625913. doi: 10.3389/fcimb.2021.625913.

Исследование «Колонофлор»

Набор реагентов «Колонофлор», производителем которого является компания Альфалаб (Санкт-Петербург), предназначен для количественной оценки состояния микробиоценоза толстого кишечника у детей и взрослых методом ПЦР в режиме реального времени.

Тест-система «Колонофлор» выявляет ДНК облигатных представителей микробиоты, а также условно-патогенные микроорганизмы.

Применение ПЦР позволяет расширить спектр выявляемых микроорганизмов. Этот метод значительно эффективнее, чем бактериологический, в определении таких важных для клиницистов представителей анаэробной флоры, как *Clostridium difficile* и *Faecalibacterium prausnitzii*.

Тест-система «Колонофлор» имеет ряд преимуществ по сравнению с классическими бактериологическими исследованиями:

1. Скорость выполнения.
2. Менее жесткие требования к преаналитике.
3. Эффективность в определении анаэробных микроорганизмов.
4. Выявление бактериальных маркеров колоректального рака.

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ «КОЛОНОФЛОР»

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта:

- постоянные или периодические приступы диареи (поносы) и запоры невыясненной этиологии, а также чередования этих состояний
- существенное изменение структуры каловых масс от субстанции пробкового типа до кашеобразного
- метеоризм, отрыжка, вздутие живота
- неприятный запах изо рта, металлический привкус в полости рта, тошнота, рвота
- нарушения аппетита
- ноющие или тупые регулярные боли в животе неясной этиологии
- заболевания ЖКТ, такие как гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и другие

Снижение иммунитета и неспецифические аллергические реакции:

- любое снижение иммунитета: частые простудные заболевания иммунодефицитные состояния
- кожные высыпания и зуд невыясненной этиологии

Общие признаки:

- нарушения сна
- слабость и быстрая утомляемость
- головные боли неясной этиологии
- гиповитаминоз
- несбалансированное питание

Профилактические обследования в случаях:

- массиванный прием некоторых лекарств (особенно – антибиотиков)
- длительная гормонотерапия, лечение нестероидными противовоспалительными препаратами
- проведение химио- и лучевой терапии у онкологических больных
- профилактика возрастных изменений микробиоты кишечника
- скрининговое обследование

Рекомендовано как самостоятельное исследование, так и совместно с традиционным бактериологическим и серологическим исследованиями, а также для исследования колоректального рака.

Общее бактериальное число

Микробиота толстой кишки является сложной бактериальной экосистемой, внутри которой существует иерархия доминантных анаэробных бактерий, представленных родами *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Propionibacterium* и субдоминантных бактерий, представленных семейством *Enterobacteriaceae*, особенно *E. coli*, родами *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, *Desulfovibrio* и *Methanobrevibacter*¹

У здоровых взрослых 80% фекальной микробиоты представлено типами *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria*².

Снижение или увеличение общего числа микробных клеток может быть связано, как с изменением питания или возрастными изменениями, так и являться показателем нарушений микробиоценоза кишечника, вызванных различными патологическими состояниями.

Основные причины уменьшения общего числа микробных клеток толстого кишечника:

- острая или затяжная профузная диарея;
- воспалительные заболевания кишечника, в частности болезнь Крона;
- приём антибиотиков;
- рацион, обеднённый ферментируемой клетчаткой, вследствие снижения группы комменсальных бактерий;
- диета с ограниченным содержанием ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов (FODMAP протокол) у пациентов, проходящих лечение по поводу синдрома раздраженного кишечника (СРК)⁴;
- проведение процедуры лаважа толстой кишки;
- прием слабительных средств;
- возрастные изменения (в частности, незначительное снижение общего количества бактерий может наблюдаться у пожилых людей за счет сокращения количества и разнообразия защитных комменсальных анаэробов – бифидобактерий, бактероидов, лактобацилл⁶).

Одним из негативных последствий снижения общего количества бактерий кишечника (например, при ускорении транзита кишечного содержимого вследствие диареи) является увеличение уровня фекальных сериновых протеаз (ФСП). Повышенный уровень ФСП отражает снижение деградации эндогенных ферментов поджелудочной железы микробиотой кишечника. Увеличение в кале ФСП, в свою очередь, ассоциировано с возникновением симптомов СРК³.

Клинически значимым является снижение общего количества бактерий более чем на **2 порядка**, относительно нижней границы нормы. При увеличении общей численности бактерий клинически значимо превышение верхней границы нормы более чем на **2 порядка**. Такое значительное увеличение общего числа микробных клеток расценивается как синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

Это состояние может возникать вследствие нарушения качественного и количественного состава микробного биоценоза кишечника и усиленного размножения условно-патогенных бактерий.

Причинами данного состояния могут быть:

- ферментативная недостаточность, обуславливающая нарушение переваривающей и всасывающей функций тонкого кишечника;
- нарушение двигательной активности кишечника и нарушение пассажа внутрипросветного содержимого;
- иммунодефицитные состояния, а также действие препаратов, влияющих на состав микрофлоры кишечника (антибиотики, стероиды, цитостатики).

СИБР может являться следствием антибиотикотерапии, лучевой терапии, стрессов и других неблагоприятных факторов окружающей среды. Незначительное, клинически незначимое увеличение общего числа микробных клеток толстого кишечника может быть следствием изменения диеты, например добавления в рацион ферментируемой клетчатки^{7,8}.

1. Harmsen H.J., Raangs G.C., He T, Degener J.F., Welling G.W. Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68:2982–2990. doi: 10.1128/AEM.68.6.2982-2990.2002.

2. Lay C, Sutren M, Rochet V, Saunier K, Doré J, Rigottier-Gois L. Design and validation of 16S rDNA probes to enumerate members of the *Clostridium leptum* subgroup in human faecal microbiota. *Environ Microbiol.* 2005;7:933–946.

3. Effects of bowel cleansing on the intestinal microbiota. Jonna Jalanka, Anne Salonen, Jarkko Salojärvi, Jarmo Ritari, Outi Immonen, Luca Marciani, Penny Gowland, Caroline Hoad, Klara Garsed, Ching Lam, Airi Palva, Robin C Spiller, Willem M de Vos.

4. The Role of FODMAPs in Irritable Bowel Syndrome. Susan J Shepherd 1, Emma Halmos, Simon Glance.

5. Salminen S, Isolauri E. Intestinal colonization, microbiota and probiotics. *J Pediatr.* 2006;149:S115–S120.

6. Hébuterne X. Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6:49–54.

7. Howard M, Gordon D, Garleb K, Kerley M. Dietary fructooligosaccharide, xylooligosaccharide and gum arabic have variable effects on cecal and colonic microbiota and epithelial cell proliferation in mice and rats. *J Nutr.* 1995;

8. Hernández-Hernández O, Marín-Manzano M, Rubio L, Moreno F, Sanz M, Clemente A. Monomer and linkage type of galacto-oligosaccharides affect their resistance to ileal digestion and prebiotic properties in rats. *J Nutr.* 2012.

Lactobacillus spp.

Lactobacillus spp. – грамположительные палочковидные бактерии, микроаэрофилы, относятся к облигатной флоре кишечника.

Лактобациллы производят молочную кислоту как основной конечный продукт ферментации углеводов. По современной классификации выделяют более **237 видов** и **29 подвидов** лактобацилл¹.

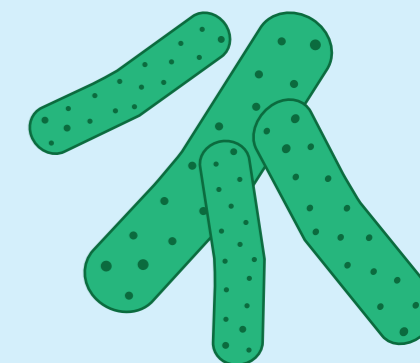
Лактобациллы являются частью нормальной микробиоты человека, колонизирующей ротовую полость, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и женский мочеполовой тракт. Обладают выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных бактерий, регулируют количественный и качественный состав микрофлоры кишечника, замедляют рост и размножение патогенных и условно-патогенных микробов².

В дистальной части кишечника человека представители рода *Lactobacillus* составляют не более 1% от общей бактериальной популяции; количество лактобацилл может изменяться при воспалительных заболеваниях кишечника (в частности, при болезни Крона), ожирении, диабете 1 и 2 типа, СРК, ревматоидном артрите, рассеянном склерозе и др.

Редукция численности лактобацилл – один из признаков дисбиоза кишечника, способствует снижению противовирусной и противоаллергической защиты, нарушению ферментации молочного сахара (лактозы).

Основные виды лактобацилл, обитающие в ЖКТ человека и выделяемые из образцов стула: *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. reuteri*, *L. casei/paracasei*, *L. salivarius*, *L. sanfranciscensis*, *L. rhamnosus* и др^{3,4}.

Некоторые штаммы *Lactobacillus* обладают иммуномодулирующей активностью и противовоспалительными свойствами, а также являются продуцентами антиоксидантов⁵. Пробиотические препараты на основе лактобацилл (отдельно или в комбинации со штаммами бифидобактерий и *Saccharomyces spp.*) используются для лечения и профилактики таких патологических состояний, как острая диарея, антибиотик-ассоциированная диарея, связанная с *Clostridium difficile*⁷⁻⁹.



Lactobacillus spp.

Рекомендации при выявлении изменений в количестве *Lactobacillus spp.* относительно референсных значений: Коррекцию выявленных нарушений следует проводить с учётом типа выявленных нарушений:

1. При снижении содержания облигатных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и/или лактобацилл) без увеличения количества сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры рекомендуется использование пребиотиков для улучшения питания представителей облигатной микрофлоры и создания благоприятных условий для их роста: также возможно применение пробиотиков, содержащих бифидобактерии и/или лактобациллы в зависимости от типа выявленных изменений. Как пребиотики, так и пробиотики назначаются курсом не менее 1 месяца.

2. При значительной редукции числа лактобацилл, сочетающейся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре (появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей патогенных микроорганизмов в высоких титрах) необходимо использование сочетания пребиотиков или пробиотиков (см. пункт 1) с антибактериальными препаратами или бактериофагами после определения чувствительности к ним выявленных патогенных микроорганизмов.

3. При снижении числа лактобацилл и обнаружении в фекальных образцах в диагностически значимых количествах (более 10^4), грибов рода *Candida* и условно-патогенных бактерий (*Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*) необходимо использование сочетания пребиотиков или пробиотиков (см. пункт 1) с кишечными антисептиками (нифурател, нифуроксазид, рифаксимин и т.п.). Курс кишечных антисептиков варьирует от 7 до 14 дней в зависимости от клинической картины (основной признак, на который следует ориентироваться, это частота и консистенция стула).

4. При снижении числа лактобацилл и значительном снижении числа *Fecalibacterium prauznitzii* и соответственно измененном количественном соотношении *Bacteroides fragilis* / *Fecalibacterium prauznitzii* необходимо использование лактосодержащих пробиотиков длительно, в течение одного-двух месяцев.

1. <http://www.bacterio.net/lactobacillus.html>

2. Dheeney D., Gareau M.G., Marco M.L. Intestinal *Lactobacillus* in health and disease, a driver or just along for the ride? *Curr. Opin. Biotechnol.* 2018;49:140–147. doi: 10.1016/j.copbio.2017.08.004.

3. Amadoro C., Rossi F., Pallotta M.L., Gasperi M., Colavita G. Traditional dairy products can supply beneficial microorganisms able to survive in the gastrointestinal tract. *LWT Food Sci. Technol.* 2018.

4. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: Implications for fundamental and biomedical research. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008.

5. Liu Y.W., Su Y.W., Ong W.K., Cheng T.H., Tsai Y.C. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* K68 ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in BALB/c mice via the anti-inflammatory and immunomodulatory activities. *Int. Immunopharmacol.* 2011.

Bifidobacterium spp.

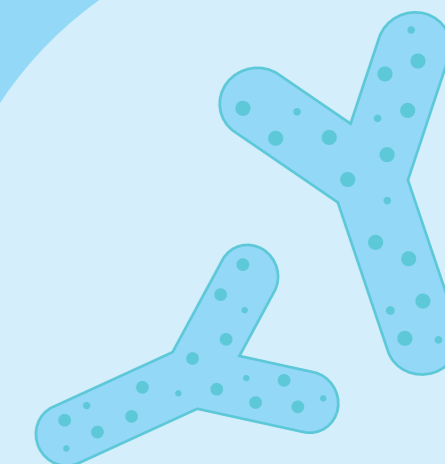
Bifidobacterium spp. – грамположительные палочки, строгие анаэробы, составляют преобладающую часть анаэробной флоры толстого кишечника человека и являются основными представителями кишечной микрофлоры у детей при грудном вскармливании.

Бифидобактерии играют важную роль в метаболизме, обезвреживании нитратов, поступающих в организм с пищей и водой. Участвуют в регуляции моторики кишечника, обмене желчных кислот, осуществляют синтез витаминов и биологически активных веществ, таких как аминокислоты, белки, витамины B1, B2 (рибофлавин), B6 (пиридоксин), B12, викасол, никотиновая и фолиевая кислоты (<https://www.gastroscan.ru/handbook/118/1822>), а также препятствует росту и размножению в кишечнике представителей патогенной и условно-патогенной флоры, особенно у детей на протяжении первого года жизни.

Ранняя колонизация кишечника бифидобактериями влияет на становление иммунной системы новорожденного ребенка, формирование пищевой толерантности, развитие аллергических заболеваний. Основные представители бифидобактерий, населяющие желудочно-кишечный тракт: *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. Lactis*, *B. longum*^{1,2}.

Пробиотические препараты на основе штаммов бифидобактерий (отдельно или в комбинации с *Lactobacillus spp.*, *Saccharomyces spp.*) широко применяются для коррекции дисбиотических нарушений и лечения острой и антибиотик-ассоциированной диареи³⁻⁵.

При исследовании фекальных образцов клинически значимым является снижение количества бифидобактерий до уровня менее 10^6 КОЕ/мл.



Bifidobacterium spp.

Рекомендации при выявлении изменений в количестве *Bifidobacterium* spp. относительно референсных значений:

1. Снижение количества бифидобактерий более чем на 2 порядка от нижней границы референсных значений (до уровня менее 10^6 КОЕ/мл) рассматривается как признак выраженного дисбиоза кишечника.

2. Для предотвращения связанных с дефицитом бифидобактерий нарушений углеводного обмена, снижения синтеза и усвоения витаминов, макро- и микроэлементов, а также угнетения местного иммунитета кишечника необходимо проведение коррекции с применением пробиотических препаратов, преимущественно бифидосодержащих.

3. При необходимости индивидуального подбора пробиотического штамма, целесообразно предварительное определение видового состава бифидобактерий.

1. Lievin V, Peiffer I, Hudault S, Rochat F, Brassart D, Neeser JR, et al. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut* 2000;47(5):646–52.

2. Jellin J.M. Bifidobacteria full monograph; 2007. Natural Medicines Comprehensive Database. Available at: www.naturaldatabase.com. Accessed September 30, 2007.

3. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black R.E. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6(6):374–82.

4. Segarra-Newnham M. Probiotics for Clostridium difficile-associated diarrhea: focus on Lactobacillus rhamnosus GG and Saccharomyces boulardii. *Ann Pharmacother* 2007;41(7):1212–21.

5. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5(2):97–105.

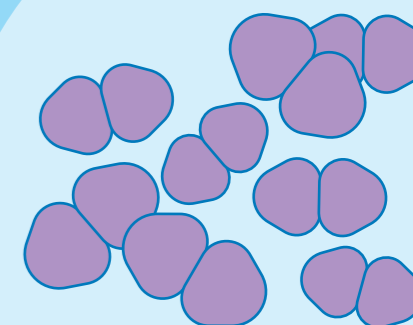
Enterococcus spp.

Энтерококки – род грамположительных молочнокислых бактерий семейства Enterococcaceae. По своим морфологическим характеристикам трудноотличимы от стрептококков и до 1984 года некоторые виды энтерококков относили к семейству Streptococcaceae¹.

Среди всех энтерококков, выделенных из клинического материала у человека, 80-90% составляют Enterococcus faecalis. 5-10% составляют Enterococcus faecium, так же встречаются Enterococcus gilvus и Enterococcus pallens². Энтерококки как естественные обитатели кишечника принимают активное участие в метаболических процессах, синтезе витаминов, гидролизе сахаров, в частности лактозы, элиминации патогенных бактерий.

Практически все штаммы энтерококков гомоферментативные, газа не образуют, конечный продукт ферментации глюкозы и других углеводов – молочная кислота. Заселение кишечника человека энтерококками происходит в первые дни жизни, более активно этот процесс происходит у детей, находящихся на грудном вскармливании. В течение первого года жизни энтерококки наряду с бифидобактериями, стрептококками, лактобациллами и гамма-протеобактериями (Enterobacteriaceae, Citrobacter и Serratia) являются основными представителями микробного сообщества кишечника³.

Энтерококки способны оказывать положительное влияние на иммунную систему, в частности, Enterococcus avium, faecalis, faecium стимулируют местный иммунитет за счет активации В-лимфоцитов и повышения синтеза IgA, высвобождения интерлейкинов-1 β и -6, γ -интерферона; обладают противоаллергическим и антимикотическим действием. Показано, что при терапии дисбиоза кишечника пробиотическими энтерококками увеличивается экспрессия генов, кодирующих IL-10, что способствует защите от аутоиммунных, аллергических нарушений иммунной системы, а в случае возникновения дисбиотических состояний способствует более быстрому восстановлению гомеостаза⁴.



Enterococcus spp.

Рядом авторов выявлена способность энтерококков ингибировать рост листерий, стафилококков, лактобацилл, клостридий, энтеробактерий и псевдомонад *in vitro*^{5,6}. В геноме энтерококков обнаружены гены, обеспечивающие продукцию энтероцинов А и В (классы IIa и IIb, соответственно), доказана экспрессия этих белков. Энтероцины обуславливают антагонистическую активность по отношению к грамположительным (листерии, педиококки, лактококки) и грамотрицательным бактериям (энтеробактерии, псевдомонады), дополняя друг друга и существенно расширяя спектр антимикробного действия энтерококков⁷.

Полезные свойства энтерококков (высокая антагонистическая активность в отношении патогенной микрофлоры, участие в формировании и поддержании иммунитета, участие в нормальном пищеварении, противовоспалительные свойства, витаминобразование) являются причиной их широкого использования в качестве пробиотических препаратов, позволяющих добиться восстановления нормального микробиоценоза кишечника⁸.

Однако чрезмерное размножение энтерококков (особенно при превышении их титра над титрами *E.coli*) может иметь и патологические последствия. Причинами избыточного содержания энтерококков могут быть – снижение иммунитета, иммунные заболевания, пищевые аллергии, гельминтозы, лечение антибиотиками (в случае резистентности энтерококков к применяемому антибиотику), неправильное питание, снижение количества кишечных палочек.

Необходимо отметить, что в настоящее время энтерококки признаны значимыми нозокомиальными патогенами, за последние три десятилетия энтерококки приобрели резистентность практически ко всем известным классам антимикробных препаратов. Важным с научной и практической точек зрения представляется вопрос распространения среди энтерококков устойчивости к ванкомицину. Энтерококки способны вызывать инфекции мочеполовых органов, особенно у пациентов, принимавших антибиотики и подвергавшихся инструментальным исследованиям. К энтерококковой инфекции предрасполагают пожилой возраст, тяжелые заболевания, нарушения барьерной функции кожи и слизистых, подавление нормальной микрофлоры антибиотиками.

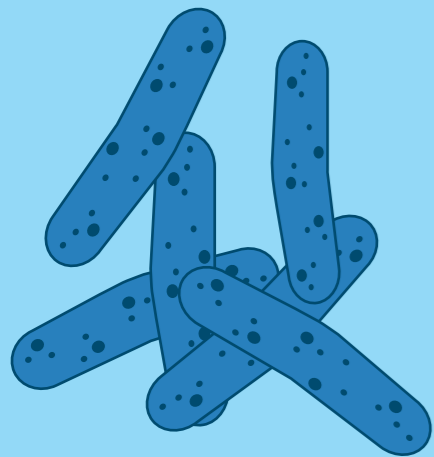
Описаны изменения в содержании энтерококков при различных видах патологии. Так, чрезмерное размножение энтерококков отмечается при колоректальном раке, бронхиальной астме, повышение титров энтерококков ассоциировано с раком легкого, эндометритом, уменьшение титров показано при болезни Крона. Штаммы *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* участвуют в инициации реакции трансплантат против хозяина⁹. У пациентов с синдромом раздраженного кишечника часто диагностируют также синдром избыточного бактериального роста (СИБР), для которого характерно повышенное количество бактерий родов клебсиелла (*Klebsiella*), энтерококк (*Enterococcus*) и эшерихия (*Escherichia*)¹⁰. Показано, что обсемененность толстой кишки бактериями рода *Enterococcus* увеличивается на фоне бластоцистоза¹¹.

1. Schleifer K.H., Kilpper-Balz R (1984). Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov». *Int. J. Syst. Bacteriol.* 34: 31–34. doi:10.1099/00207713-34-1-31.
2. Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции.
3. Josefine Roswal, et al. // Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. // *Cell Host & Microbe* (2021); DOI: 10.1016/j.chom.2021.02.021
4. Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Иванова А.М., Елисеев А.В., Суворов, А.Н. (2013). Влияние пробиотических лактобацилл и энтерококков на микробиоту кишечника и иммунную систему крыс с дисбиозом. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*, (2), 185-194.
5. Суворов А.Н., Грабовская К.Б., Воробьева Е.И., Алехина Г.Г. Пробиотики или патогены? Критерии выбора и оценка клинического штамма. *Гастроэнтерология*. 2002;4:36-8.
6. Moreno M.R.F, Callewaeri R, Devreesed B, Beeumen J.V., Vuyst L.D. Isolation and biochemical characterization of enterococci produced by enterococci from different sources. *J Appl Microbiol.* 2003;94:214-20.

7. Ермоленко Е.И. Бактериоцины энтерококков: проблемы и перспективы. *Обзор литературы // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11.* 2009. Вып. 3. С. 184-201.
8. Бондаренко В.М., Суворов А.Н. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции.
9. 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. *Рос вест перинатол и педиатр* 2020; 65:(5): 116–125.
10. Shah, A.; Talley, N.J.; Jones, M.; Kendall, B.J.; Koloski, N.; Walker, M.M.; Morrison, M.; Holtmann, G.J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2020, 115, 190–201.
11. Guignard S, Arienti H, Freyre L, Lujan H, Rubinstein H, Frasi M Prevalence of enteroparasites in a residence for children in the Córdoba province, Argentina. *European Journal of Epidemiology.* 2000;16:287-93.

Faecalibacterium prausnitzii

Представители рода *Faecalibacterium* – строго анаэробные бактерии, принадлежащие к кластеру *Clostridium leptum*, комменсалы желудочно-кишечного тракта животных и человека.



Faecalibacterium
Prausnitzii

F. prausnitzii является одним из наиболее многочисленных представителей кишечной микробиоты человека, по данным метагеномных исследований его содержание превышает 5% от общего числа бактерий.

F. prausnitzii и *Eubacterium rectale* – два основных продуцента короткоцепочечной жирной кислоты бутирата. Недостаточный уровень синтеза бутирата кишечными бактериями оказывает негативное влияние на энергообеспечение колоноцитов, местный иммунитет кишечника, что, в свою очередь, имеет важные последствия для здоровья хозяина. Метаболическая активность *F. prausnitzii* не ограничивается продукцией бутирата; его противовоспалительные свойства связаны также с синтезом и других биоактивных веществ, в том числе шикимовой и салициловой кислот.

Показано, что снижение количества *F. prausnitzii* способствует угнетению иммунной защиты, нарушению барьерной функции кишечного эпителия, играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, повышает риск возникновения злокачественных процессов.

В исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность *F. prausnitzii* стимулировать секрецию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 дендритными клетками слизистой оболочки и макрофагами, что приводит к снижению синтеза провоспалительных

цитокинов (интерферона-гамма (IFN- γ), фактора некроза опухоли- α (TNF α), IL-6 и IL-12), усилению активности регуляторных Т-клеток (Tregs) и подавлению воспалительной реакции.

Значительное снижение *F. prausnitzii* отмечается у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона, причём степень снижения коррелирует с тяжестью заболевания. При экспериментальном моделировании воспалительных заболеваний кишечника на животных показан позитивный эффект перорального приема *F. prausnitzii*. Достаточно чувствительным маркером воспалительной патологии может быть соотношение *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii*, характеризующее наличие анаэробного дисбаланса. Изменения состава кишечной микробиоты и в том числе снижение численности *F. prausnitzii* характерно для пациентов с колоректальным раком.

Учитывая противовоспалительные свойства *F. prausnitzii* и его важную роль в обеспечении противоопухолевой защиты, при выявлении значительного снижения относительно нормальных значений целесообразно рекомендовать стимуляцию резидентной популяции *F. prausnitzii* с помощью пребиотических препаратов. Так, показано, что обогащение диеты инулином способно значительно увеличить количество *F. prausnitzii* в кишечнике.

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides thetaiotaomicron – грамотрицательная бактерия, относящаяся к облигатным анаэробам рода Bacteroides.

Bacteroides thetaiotaomicron способен переваривать полисахариды пищевых волокон и гликаны хозяина, обладает динамической архитектурой поверхности клетки, которая способствует как взаимодействию, так и уклонению от иммунной системы хозяина¹.

Согласно современным данным, для B. thetaiotaomicron характерны противовоспалительные свойства, что способствует усилению барьерной функции слизистой оболочки кишечника и ограничению инвазии патогенов²⁻⁴.

В доклинических исследованиях на моделях воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) пробиотические препараты на основе B. thetaiotaomicron показали убедительную эффективность в предотвращении потери веса и развития гистопатологических изменений в толстой кишке. Считается, что применение живого штамма Bacteroides thetaiotaomicron или продуктов на его основе может рассматриваться как альтернатива существующей схеме лечения болезни Крона⁵.

1. Bacteroides Thetaiotaomicron. Nathan T Porter , Ana S Luis , Eric C Martens.

2. Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. Science. 2001.

3. Wrzosek L, Miquel S, Noordine M.L., et al. . Bacteroides thetaiotaomicron and faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. BMC Biol. 2013.

4. Kelly D, Campbell J.I., King T.P., et al. . Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and rela. Nat Immunol. 2004.

5. Bacteroides thetaiotaomicron Ameliorates Colon Inflammation in Preclinical Models of Crohn's Disease. Delday M, Mulder I, Logan E.T., Grant G. Inflamm Bowel Dis. 2019.

Akkermansia muciniphila

Akkermansia muciniphila – грамотрицательная, неподвижная бактерия, строгий анаэроб. Типичный представитель рода Akkermansia.

Основная деятельность A. muciniphila заключается в разрушении слизи с использованием муколитических ферментов¹⁻³. В толстом кишечнике здорового человека содержание A. muciniphila может достигать 3% от общего бактериального числа. Однако при ряде патологических состояний, например, при аутоиммунной патологии, количество A. muciniphila значительно возрастает^{12,13}. Считается, что такое увеличение оказывает противовоспалительный эффект, изменяя характеристики Т-клеточного ответа¹³.

Содержание A. muciniphila связывают также с состоянием обмена веществ. Низкий уровень A. muciniphila может отмечаться при ожирении, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа.

Напротив, у спортсменов с низким индексом массы тела содержание представителей рода Akkermansia увеличено. У лиц с ожирением и избыточным весом продемонстрирована взаимосвязь между характеристиками метаболического статуса и содержанием A. muciniphila. Необходимо отметить, что эти заболевания могут влиять на целостность или толщину слизистого слоя и тем самым влиять на количество A. muciniphila⁹⁻¹¹.

В ходе комплексного исследования младенцев, получавших повторные курсы антибиотикотерапии, было обнаружено снижение A. muciniphila и показана большая вероятность развития ожирения в дальнейшей жизни³⁻⁸. Перечисленные выше факты указывают на возможность расценивать изменения в содержании бактерий рода Akkermansia, выходящие за пределы нормальных значений, как биомаркер метаболических нарушений.



Akkermansia muciniphila

1. Png C.W., Linden S.K., Gilshenan K.S., Zoetendal E.G., McSweeney C.S., Sly L.I., McGuckin M.A., Florin T.H. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am. J. Gastroenterol.* 2010.

2. Van Passel M.W., Kant R., Zoetendal E.G., Plugge C.M., Derrien M., Malfatti S.A., Chain P.S., Woyke T., Palva A., de Vos W.M., et al. The genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes. *PLoS ONE.* 2011.

3. De Vos W.M. Microbe Profile: *Akkermansia muciniphila*: A conserved intestinal symbiont that acts as the gatekeeper of our mucosa. *Microbiology.* 2017.

4. Zhang X., Shen D., Fang Z., Jie Z., Qiu X., Zhang C., Chen Y., Ji L. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS ONE.* 2013.

5. Swidsinski A., Dorffel Y., Loening-Baucke V., Theissig F., Ruckert J.C., Ismail M., Rau W.A., Gaschler D., Weizenegger M., Kuhn S., et al. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut.* 2011.

6. Karlsson C.L., Onnerfalt J., Xu J., Molin G., Ahre S., Thorngren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity.* 2012.

7. Dao M.C., Everard A., Aron-Wisniewsky J., Sokolovska N., Prifti E., Verger E.O., Kayser B.D., Levenez F., Chilloux J., Hoyles L., et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: Relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2015.

8. Zhang X., Shen D., Fang Z., Jie Z., Qiu X., Zhang C., Chen Y., Ji L. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS ONE.* 2013.

9. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., Hayes P., O'Reilly M., Jeffery I.B., Wood-Martin R., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014.

10. Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E., Shanahan F., Cotter P.D., O'Sullivan O. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut.* 2018.

11. Jangi S., Gandhi R., Cox L.M., Li N., von Glehn F., Yan R., Patel B., Mazzola M.A., Liu S., Glanz B.L., Cook S., Tankou S., Stuart F., Melo K., Nejad P., Smith K., Topcuolu B.D., Holden J., Kivisäkk P., Chitnis T., De Jager P.L., Quintana F.J., Gerber G.K., Bry L., Weiner H.L. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 2016, 7:12015. doi: 10.1038/ncomms12015.

12. Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F., Debelius J.W., Singh S., Nelson C.A., Kanner R., Bencosme Y., Lee Y.K., Hauser S.L., Crabtree-Hartman E., Sand I.K., Gacias M., Zhu Y., Casaccia P., Cree B.A.C., Knight R., Mazmanian S.K., Baranzini S.E. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Oct 3;114(40):10713-10718. doi: 10.1073/pnas.1711235114.

Escherichia coli и Escherichia coli enteropathogenic

Escherichia coli – грамотрицательные бактерии, преобладают среди аэробов-комменсалов микрофлоры кишечника человека.

Факультативные анаэробы. Антигенная структура очень разнообразна и включает в себя – O-, H- и K-антигены (соматические, жгутиковые и капсульные соответственно)¹⁻⁵.

При исследовании фекальных образцов клиническое значение имеет:

- снижение количества *E. coli* до 10⁵-10⁶ КОЕ/мл
- увеличение количества *E. coli* до 10¹¹ КОЕ/мл и выше
- выявление *E. coli* с патогенными свойствами в титре от 10⁴ КОЕ/мл и выше.

Патогенные варианты кишечной палочки (патовары или патотипы) способны вызывать острые кишечные инфекции с высоким уровнем смертности, особенно среди детей в возрасте до 5 лет⁶. Механизм передачи эшерихиозов – фекально-оральный, основной путь передачи – пищевой, реже инфекция передаётся водным и контактно-бытовым путём.

Представителей *Escherichia coli*, обладающих патогенными свойствами, разделяют на пять основных патотипов:

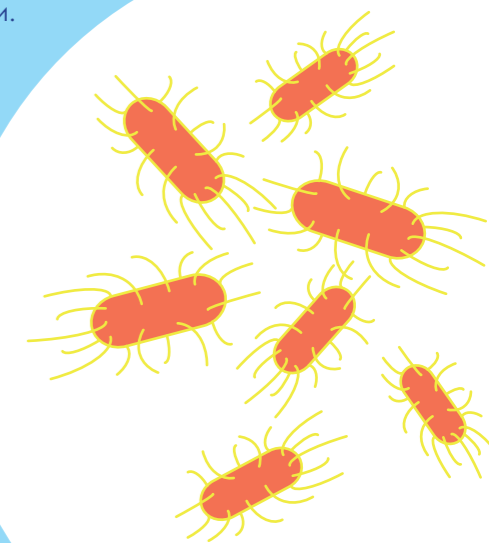
1. Энтеропатогенные кишечные палочки (enteropathogenic *E. coli*, EPEC).
2. Энтеротоксигенные кишечные палочки (enterotoxigenic *E. coli*, ETEC).

3. Энтероинвазивные кишечные палочки (enteroinvasive *E. coli*, EIEC).

4. Энтерогеморрагические кишечные палочки (enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC).

5. Энтероадгезивные кишечные палочки (enteroadhesive *E. coli*, EAEC).

Морфологические отличия между *Escherichia coli*, не обладающей патогенными свойствами и патогенными типами отсутствуют, поэтому всё большее значение для диагностики приобретают молекулярно-биологические методы идентификации, основанные на наличии генов патогенности.



Escherichia coli

Эшерихии устойчивы в окружающей среде, могут месяцами сохраняться в воде, почве, испражнениях. Обладают способностью размножаться в пищевых продуктах, особенно в молоке. Сохраняют жизнеспособность в молоке до 34 дней, в детских питательных смесях – до 92 дней, на игрушках – до 3-5 мес, хорошо переносят высушивание. У многих патогенных штаммов *E. coli* отмечают полирезистентность к антибиотикам, включая пенициллины, цефалоспорины и аминогликозиды¹⁷.

Неустойчивы к действию дезинфицирующих средств и высоких температур (погибают при обработке дезинфектантами и при кипячении). *Escherichia coli*, относящиеся к группе энтеропатогенных кишечных палочек (ЕПЕС), являются частой причиной инфекционной диареи, сопровождаемой лихорадкой, рвотой и обезвоживанием у детей в возрасте до 2 лет¹⁴⁻¹⁵. Острая диарея является наиболее вероятным проявлением инфицирования ЕПЕС, однако возможны случаи стойкой диареи с продолжительностью более 2 недель. Инфекция, вызванная ЕПЕС, является значительно более частой причиной

развития стойкой диареи и госпитализации^{13,16} по сравнению с аденовирусной, ротавирусной инфекциями, а также инфекциями, вызванными бактериями рода *Campylobacter* и *Salmonella*^{13,16}. В таблице приведены наиболее частые клинические состояния, которые могут быть ассоциированы с присутствием патогенных штаммов *E. coli*.

Рекомендации при выявлении энтеропатогенных *Escherichia coli* в фекальных образцах:

1. Определение чувствительности обнаруженного штамма *E. coli* к антибиотикам
2. Дополнительно для видовой идентификации и определения конкретного патотипа могут быть использованы традиционные культуральные техники, серотипирование, а также пульс-электрофорез (Pulsed field gel electrophoresis PFGE) – метод, являющийся золотым стандартом для типирования *E. coli*, типирование на основе исследования генов антигенности методом PCR8-10, мультилокусное сиквенс типирование (MLST)¹¹⁻¹².

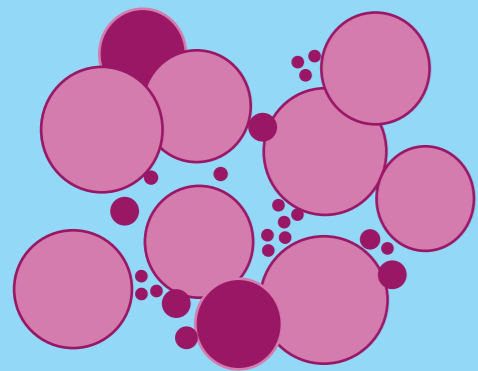
Таблица.
Патотипы *Escherichia coli* и ассоциированные с ними клинические состояния.

Патотип	Клинические состояния	Возраст
typical ЕПЕС	Профузная водянистая диарея	Дети младше 5 лет, взрослые
atypical ЕПЕС	Профузная водянистая диарея	Дети младше 5 лет, взрослые
STEC	Водянистая диарея, геморрагический колит, гемолитико-уремический синдром	Взрослые, дети.
EIEC/Shigella	Шигеллез/бактериальная дизентерия, возможен гемолитико-уремический синдром	Дети младше 5 лет, взрослые
EAEC	Диарея путешественников, гемолитико-уремический синдром, стойкая диарея	Взрослые, дети
ETEC	Водянистая диарея	Дети младше 5 лет, взрослые
DAEC	Стойкая водянистая диарея у детей, предположительно способствующая развитию болезни Крона у взрослых(18)	Дети младше 5 лет, взрослые
AIEC	Болезнь Крона	Взрослые, дети

1. Oliveira F.A., Paludo K.S., Arend L.N., Farah S.M., Pedrosa F.O., Souza E.M., et al. Virulence characteristics and antimicrobial susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Genet Mol Res.* 2011;10:4114–25.
2. Kim H.J., Koo M, Jeong A.R., Baek S.Y., Cho J.I., Lee S.H., et al. Occurrence of pathogenic *Escherichia coli* in commercially available fresh vegetable products in Korea. *J Korean Soc Appl Biol Chem.* 2014;57:367–70.
3. Croxen M.A., Law R.J., Scholz R, Keeney K.M., Wlodarska M, Finlay B.B., et al. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:822–80.
4. Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L. 2004. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2:123–140.
5. Croxen M.A., Finlay B.B. 2010. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat. Rev. Microbiol.* 8:26–38.
6. World Health Organization. 2012. World health statistics 2012. WHO Press, Geneva, Switzerland.
7. Nataro J.P., Kaper J.B. 1998. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 11:142–201.
8. Nataro J.P., Kaper J.B. 1998. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 11:142–201.
9. Wang L, Rothmund D, Curd H, Reeves P.R. 2003. Species-wide variation in the *Escherichia coli* flagellin (H-antigen) gene. *J. Bacteriol.* 185:2936–2943.
10. DebRoy C, Roberts E, Fratamico P.M. 2011. Detection of O antigens in *Escherichia coli*. *Anim. Health Res. Rev.* 12:169–185
11. Swaminathan B, Barrett T.J., Hunter S.B., Tauxe RV. 2001. PulseNet: the molecular subtyping network for foodborne bacterial disease surveillance, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 7:382–389.
12. Существующие открытые базы данных по MLST – <https://cge.cbs.dtu.dk/services/MLST>/<https://bigsd.pasteur.fr/https://pubmlst.org/>
13. Donnenberg M.S., Tacket C.O., James S.P., Losonsky G, Nataro J.P., Wasserman S.S., Kaper J.B., Levine M.M. 1993. Role of the *eaeA* gene in experimental enteropathogenic *Escherichia coli* infection. *J. Clin. Invest.* 92:1412–1417.
14. Nataro J.P., Kaper J.B. 1998. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 11:142–201.
15. Goosney D.L., Gruenheid S., Finlay B.B. 2000. Gut feelings: enteropathogenic *E. coli*(EPEC) interactions with the host. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 16:173–189.
16. Nguyen R.N., Taylor L.S., Tauschek M, Robins-Browne R.M. 2006. Atypical enteropathogenic *Escherichia coli* infection and prolonged diarrhea in children. *Emerg. Infect. Dis.* 12:597–603.
17. Subramanian K, Selvakkumar C, Vinaykumar K.S., Goswami N, Meenakshisundaram S, Balakrishnan A, Lakshmi BS. 2009. Tackling multiple antibiotic resistance in enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) clinical isolates: a diarylheptanoid from *Alpinia officinarum* shows promising antibacterial and immunomodulatory activity against EPEC and its lipopolysaccharide-induced inflammation. *Int. J. Antimicrob. Agents* 33:244–250
18. Le Bouguéne C, Servin A.L. 2006. Diffusely adherent *Escherichia coli* strains expressing Afa/Dr adhesins (Afa/Dr DAEC): hitherto unrecognized pathogens. *FEMS Microbiol. Lett.* 256:185–194.

Citrobacter spp.

Род *Citrobacter* относится к семейству *Enterobacteriaceae* и насчитывает 11 видов: *C. freundii*, *C. koseri*, *C. malonaticus*, *C. farmeri*, *C. youngae*, *C. braakii*, *C. werkmanii*, *C. sedlakii*, *C. rodentium*, *C. gillenbergii* и *C. murliniae*.



Citrobacter spp.

Представители рода *Citrobacter* – грам-отрицательные, подвижные, факультативно-анаэробные бактерии, являются оппортунистическими патогенами, ответственными за широкий спектр инфекций³⁻⁴.

При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Citrobacter* spp. в количестве, превышающем 10^4 копий/мл.

Наибольшую клиническую значимость для человека представляют *Citrobacter freundii* и *Citrobacter diversus* (*C. koseri*). Указанные виды могут выступать в качестве суперинфекционных агентов при инфекциях мочевых путей и, кроме того, признаются как высокопатогенные микроорганизмы у пациентов с сопутствующими основными заболеваниями и у иммунокомпрометированных лиц^{1,2}. Энтеротоксигенные штаммы *Citrobacter* часто являются причиной острого гастроэнтерита у детей и подростков.

1. Brenner, D.J., et al., Classification of citrobacteria by DNA hybridization: designation of *Citrobacter farmeri* sp. nov., *Citrobacter youngae* sp. nov., *Citrobacter braakii* sp. nov., *Citrobacter werkmanii* sp. nov., *Citrobacter sedlakii* sp. nov., and three unnamed *Citrobacter* genomospecies. *Int J Syst Bacteriol*, 1993. 43(4): p. 645-58.

2. Samonis, G., et al., *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009. 28(1): p. 61-8.

3. Janda J.M., Abbott S.L., Cheung W.K., Hanson D.F. (1994) Biochemical identification of citrobacteria in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 32:1850–18542

Для ряда штаммов рода *Citrobacter* (преимущественно относящихся к виду *Citrobacter freundii*) характерна множественная лекарственная устойчивость, обуславливающая вклад в высокие показатели смертности при внутрибольничных инфекциях.

Рекомендации при выявлении *Citrobacter* spp. в фекальных образцах в титрах, превышающих 10^4 КОЕ/мл:

1. Проведение видовой идентификации.
2. Определение чувствительности к антибиотикам.

4. Brenner D.J., O'Hara C.M., Grimont P.A., Janda J.M., Falsen E, Aldova E. et al (1999) Biochemical identification of *Citrobacter* species defined by DNA hybridization and description of *Citrobacter gillenbergii* sp. nov. (formerly *Citrobacter genomospecies 10*) and *Citrobacter murliniae* sp. nov. (formerly *Citrobacter genomospecies 11*). *J Clin Microbiol* 37:2619–2624.

Enterobacter spp.

Бактерии рода *Enterobacter* – факультативные анаэробные грамотрицательные палочки, подвижные за счёт наличия перитрихальных жгутиков, относятся к семейству *Enterobacteriaceae*.

Представители рода *Enterobacter* являются естественными комменсалами микробиоты кишечника животных и человека.

По современной классификации, к роду *Enterobacter* относятся около **22 видов** микроорганизмов¹. Шесть из них входят в группу комплекса *Enterobacter cloacae complex* (*E. cloacae*, *E. asburiae*, *Enterobacter dissolvens*, *E. hormaechei*, *E. kobei*, *E. nimipressuralis*) и являются наиболее клинически значимыми для человека представителями рода².

При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Enterobacter* spp. в количестве, превышающем **10⁴ копий/мл**.

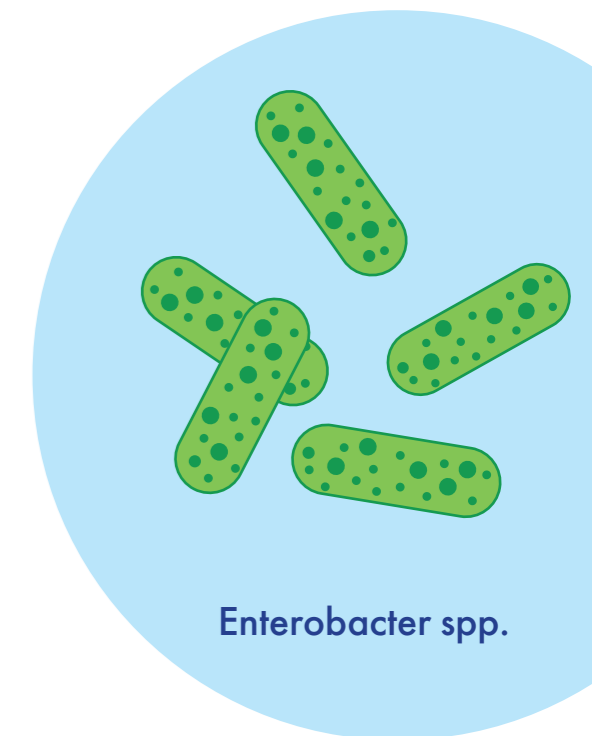
Токсигенные штаммы *Enterobacter* часто являются причиной острого гастроэнтерита у детей и подростков. Некоторые исследования сообщают, что представители *Enterobacter* spp. могут быть важным фактором для инициации и прогрессирования рака толстого кишечника¹⁵.

Бактерии рода *Enterobacter* наряду с *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, и *Enterobacter* sp. образуют группу ESKAPE – микроорганизмы, представляющие наибольшую опасность ввиду их частой мультирезистентности к антибиотикам. Представителей данной группы микроорганизмов принято считать основной причиной устойчивых внутриболь-

ничных инфекций⁴⁻¹⁰. Формирование фенотипа множественной лекарственной устойчивости (MDR) происходит главным образом из-за способности бактерий рода *Enterobacter* легко приобретать генетические мобильные элементы, содержащие гены устойчивости^{3,11-12}.

Рекомендации при выявлении *Enterobacter* spp. в фекальных образцах в титрах, превышающих 10⁴ КОЕ/мл:

1. Видовая идентификация.
2. Определение чувствительности к антибиотикам.



1. Hormaeche E, Edwards P. 1960. A proposed genus *Enterobacter*. *Int Bull Bacteriol Nomencl Taxon* 10:71–74. <https://doi.org/10.1099/0096266X-10-2-71>.

2. Hoffmann H, Roggenkamp A. 2003. Population genetics of the Nomen-species *Enterobacter cloacae*. *Appl Environ Microbiol* 69:5306–5318. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.9.5306-5318.2003>.

3. Singh N.K., Bezdán D, Checinska Sielaff A, Wheeler K, Mason C.E., Ven-kateswaran K. 2018. Multi-drug resistant *Enterobacter bugandensis* species isolated from the International Space Station and comparative genomic analyses with human pathogenic strains. *BMC Microbiol* 18:175. <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1325-2>.

4. Akbari M, Bakhshi B, Najar Peerayeh S. 2016. Particular distribution of *Enterobacter cloacae* strains isolated from urinary tract infection within clonal complexes. *Iran Biomed J* 20:49–55.

5. Bertrand X, Hocquet D, Boisson K, Siebor E, Plésiat P, Talon D. 2003. Molecular epidemiology of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum-lactamase in a French university-affiliated hospital. *Int J Antimicrob Agents* 22:128–133. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00098-0).

6. Chow J.W., Fine M.J., Shlaes D.M., Quinn J.P., Hooper D.C., Johnson M.P., Ramphal R, Wagener M.M., Miyashiro D.K., Yu V.L. 1991. *Enterobacter bacteremia*: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 115:585–590. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-8-585>.

7. Paauw A, Caspers M.P., Leverstein-van Hall M.A., Schuren F.H., Montijn R.C., Verhoef J, Fluit A.C. 2009. Identification of resistance and virulence factors in an epidemic *Enterobacter hormaechei* outbreak strain. *Microbiology* 155:1478–1488. <https://doi.org/10.1099/mic.0.024828-0>.

8. Morand P.C., Billoet A, Rottman M, Sivadon-Tardy V, Eyrolle L, Jeanne L, Tazi A, Anract P, Courpied J.P., Poyart C, Dumaine V. 2009. Specific distribution within the *Enterobacter cloacae* complex of strains isolated from infected orthopedic implants. *J Clin Microbiol* 47:2489–2495. <https://doi.org/10.1128/JCM.00290-09>.

9. Allerberger F, Koeuth T, Lass-Flörl C, Dierich M.P., Putensen C, Schmutzhard E, Mohsenipour I, Grundmann H, Hartung D, Bauernfeind A, Eberlein E, Lupski J.R. 1996. Epidemiology of infections due to multi-resistant *Enterobacter aerogenes* in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15:517–521. <https://doi.org/10.1007/BF01691323>

10. Wu W, Feng Y, Zong Z. 2018. *Enterobacter sichuanensis* sp. nov., recovered from human urine. *Int J Syst Evol Microbiol* 68:3922–3927. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.003089>.

11. Davin-Regli A, Pagès J.M. 2015. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*: versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Front Microbiol* 6:392. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00392>.

12. Davin-Regli A, Masi M, Bialek S, Nicolas-Chanoine M.H., Pagès J.M. 2016. Antimicrobial resistance and drug efflux pumps in *Enterobacter* and *Klebsiella*, p 281–306. In Li X-Z, Elkins C.A., Zgurskaya H.I. (ed), *Efflux-mediated drug resistance in bacteria: mechanisms, regulation and clinical implications*. Springer International Publishing, Basel, Switzerland.

13. Fernández-Baca V, Ballesteros F, Hervás J.A., Villalón P, Domínguez M.A., Benedí V.J., Albertí S. 2001. Molecular epidemiological typing of *Enterobacter cloacae* isolates from a neonatal intensive care unit: three-year prospective study. *J Hosp Infect* 49:173–182. <https://doi.org/10.1053/jhin.2001.1053>.

14. Fluit A.C., Schmitz F.J., Verhoef J. 2001. Multi-resistance to antimicrobial agents for the ten most frequently isolated bacterial pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 18:147–160. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00357-0](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00357-0).

15. Yurdakul, D., Yazgan-Karataş, A., & Şahin, F. (2015). *Enterobacter* Strains Might Promote Colon Cancer. *Current Microbiology*, 71(3), 403–411. doi:10.1007/s00284-015-0867-x

Klebsiella spp.

Бактерии рода *Klebsiella* – грамотрицательные факультативные анаэробы, относятся к семейству *Enterobacteriaceae*.

Заселяют кожу и слизистые оболочки человека и животных. Основными факторами вирулентности клебсиелл являются капсула, энтеротоксин (по механизму действия подобный токсину энтеротоксигенной кишечной палочки), эндотоксин, пили.

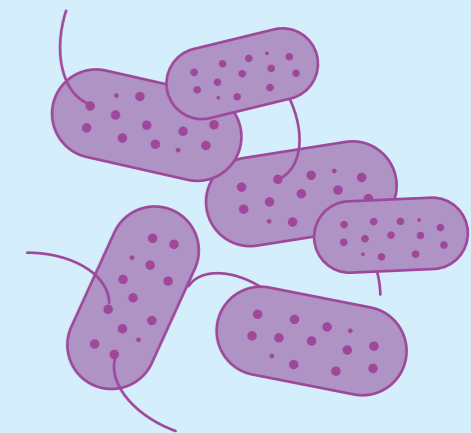
При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Klebsiella* spp. в количестве, превышающем **10*4 копий/мл**.

Избыточный рост бактерий рода *Klebsiella* часто является причиной дисбиотических нарушений на фоне дефицита лактобацилл и бифидобактерий, а также снижения количества *E. coli*. При дисбиозе часто наблюдаются ассоциации клебсиелл с другими патогенными микроорганизмами (примерно в 48% случаев – со *Staphylococcus aureus*, реже, примерно в 15% случаев – с грибами рода *Candida*). Ассоциации клебсиелл с другими условно-патогенными микроорганизмами отмечены примерно в 40% случаев (*Citrobacter freundii*, *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Enterococcus* spp *E. coli*).^{1,2}

Бактерии рода *Klebsiella* являются одними из основных возбудителей внутрибольничных инфекций, в 2017 году ВОЗ причислила клебсиеллы к наиболее опасным бактериям в связи с их множественной резистентностью к существующим антибактериальным препаратам. Наибольшую роль в патологии человека играют виды *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*.

Рекомендации при выявлении *Klebsiella* spp. в фекальных образцах в титрах, превышающих 10^4 КОЕ/мл:

1. Проведение видовой идентификации.
2. Серотипирование для выявления высоко-вирулентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*.
3. Определение чувствительности к антибиотикам.
4. Комплексная оценка изменений в составе микробиоты кишечника для исключения инфекции, вызванной метицилин-резистентными *Staphylococcus aureus* (MRSA), *C. difficile* и другими патогенами, способными вызывать схожую симптоматику (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella*, *E. coli* O157)².
5. Эндоскопическое обследование толстого кишечника для исключения патологических состояний, ассоциированных с клебсиеллезной инфекцией.



Klebsiella spp.

Klebsiella pneumoniae

— оппортунистический патоген, способный вызывать широкий спектр заболеваний, является одной из ведущих причин внутрибольничных инфекций, особенно у людей с ослабленным иммунитетом, новорожденных и пожилых. Доказана роль *Klebsiella pneumoniae* в развитии воспалительных заболеваний нижнего отдела ЖКТ — болезни Крона (БК), неспецифического язвенного колита (НЯК), а также таких патологий, как пиогенный абсцесс печени и колоректальный рак.

Роль *Klebsiella pneumoniae* в патогенезе болезни Крона.

Показано, что заболевание может начинаться с повторяющихся случаев инфекции *K. pneumoniae* в субклинической форме, в результате которых увеличивается выработка специфических антител. Перекрёстные реакции антител с компонентами слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки приводят к активации системы комплемента, выработке провоспалительных цитокинов и развитию воспаления. Длительное повреждение слизистой оболочки подвздошной кишки при рецидивирующей инфекции *K. pneumoniae* в конечном итоге приводит к развитию болезни Крона³⁻⁵.

Инфекция, вызванная *Klebsiella pneumoniae* и риск развития колоректального рака.

K. pneumoniae считают одним из патогенных микроорганизмов, способствующих развитию колоректального рака. Патогенез этого состояния, предположительно, связан с вырабатываемым *K. pneumoniae* токсином (colibactin toxin), вызывающим повреждение ДНК, нарушение геномной стабильности, нарушение клеточного цикла. Вызванное действием токсина длительное повышение продукции провоспалительных цитокинов и развитие хронического воспаления в микроокружении пространства толстой кишки способствует пролиферации эпителиальных клеток и развитию колоректального рака⁶.

Роль *Klebsiella pneumoniae* в патогенезе неспецифического язвенного колита (НЯК).

У пациентов с диагнозом НЯК отмечено достоверное увеличение преобладания *K. pneumoniae*⁷. Механизм повреждения тканей схож с наблюдаемым при болезни Крона — выработка антибактериальных антител, перекрёстно реагирующих с тканевыми антигенами кишечника, способствует развитию аутоиммунного воспаления и формированию изъязвлений. Воспалительному процессу в нижних отделах ЖКТ при данной патологии могут препятствовать отдельные виды лактобацилл, обладающие протективными свойствами (например, *Lactobacillus johnsonii*)⁷⁻⁹.

Пиогенный абсцесс печени, ассоциированный с инфекцией *Klebsiella pneumoniae*.

Колонизация желудочно-кишечного тракта высоковирулентными штаммами *Klebsiella pneumoniae* (K1 серотип) играет значительную роль в развитии пиогенного абсцесса печени (pyogenic liver abscess, PLA)^{10,11-13}. Лица, страдающие PLA, имеют повышенный риск развития колоректального рака в последующие годы¹⁴.

Klebsiella oxytoca

— оппортунистический патоген человека. При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Klebsiella oxytoca* в количестве, превышающем 10*4 копий/мл.

Является частой причиной внутрибольничных инфекций, особенно у иммунокомпрометированных лиц¹⁵.

Повышенное количество *K. oxytoca* может стать причиной развития антибиотик-ассоциированного (ААЕ) геморрагического колита^{16,17-20}. Исследование на наличие инфекции *K. oxytoca* целесообразно у пациентов с ААЕ, отрицательных на *C. difficile*.

1. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз 3. кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. — С. 300.

2. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004— 12. 2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утв. 09.06.03.

3. Tiwana H, Natt R.S., Benitez Brito R, Shah S, Wilson C, Bridger S, et al. Correlation between the immune responses to collagens type I, III, IV and V and *Klebsiella pneumoniae* in patients with Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2001;40(1):15-23.

4. Ebringer A, Rashid T, Tiwana H, Wilson C. A possible link between Crohn's disease and ankylosing spondylitis via *Klebsiella* infections. *Clinical Rheumatology*. 2007;26(3):289-97.

5. Rashid T, Ebringer A, Wilson C. The Role of *Klebsiella* in Crohn's Disease with a Potential for the Use of Antimicrobial Measures. *International Journal of Rheumatology*. 2013;2013:8.

6. Holden V.I., Breen P, Houle S, Dozois C.M., Bachman M.A. *Klebsiella pneumoniae* Siderophores Induce Inflammation, Bacterial Dissemination, and HIF-1 α Stabilization during Pneumonia. *mBio*. 2016;7(5):e01397-16

7. Lee I-A, Kim D-H. *Klebsiella pneumoniae* increases the risk of inflammation and colitis in a murine model of intestinal bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2011;46(6):684-93.

8. Zhou W, Cao Q, Peng Y, Zhang Q-J, Castrillon D.H., DePinho R.A., et al. FoxO4 Inhibits NF- κ B and Protects Mice Against Colonic Injury and Inflammation. *Gastroenterology*. 2009; 137(4):1403-14.

9. Marcinkiewicz J, Cizek M, Bobek M, Strus M, Heczko P.B., Kurnyta M, et al. Differential inflammatory mediator response in vitro from murine macrophages to lactobacilli and pathogenic intestinal bacteria. *International Journal of Experimental Pathology*. 2007; 88(3):155-64.

10. Chung D.R., Lee H, Park M.H., Jung S, Chang H, Kim Y, Son J.S., Moon C, Kwon K.T., Ryu S.Y., Shin S.Y., Ko K.S., Kang C, Peck K.R., Song J: Fecal carriage of serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* ST23 strains closely related to liver abscess isolates in Koreans living in Korea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012, 31:481-6.

11. Siu L.K., Fung C-P, Chang F-Y, Lee N, Yeh K-M, Koh T.H., et al. Molecular Typing and Virulence Analysis of Serotype K1 *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Liver Abscess Patients and Stool Samples from Noninfectious Subjects in Hong Kong, Singapore, and Taiwan. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011; 49(11):3761-5.

12. Wang J.H., Liu Y.C., Lee S.S., Yen M.Y., Chen Y.S., Wang J.H., et al. Primary liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;26(6):1434-8.

13. Tsai F-C, Huang Y-T, Chang L-Y, Wang J-T. Pyogenic Liver Abscess as Endemic Disease, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(10):1592-600.

14. Lai Y-C, Lin A-C, Chiang M-K, Dai Y-H, Hsu C-C, Lu M-C, et al. Genotoxic *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan. *PLOS ONE*. 2014;9(5):e96292.

15. Broberg C.A., Palacios M, Miller V.L. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. *F1000Prime Rep* 2014;6:64.

16. Beaugerie L, Metz M, Barbut F, et al. *Klebsiella oxytoca* as an agent of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:370-6.

17. Koga H, Aoyagi K, Yoshimura R, Kimura Y, Iida M, Fujishima M. Can quinolones cause hemorrhagic colitis of late onset? Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 1999;

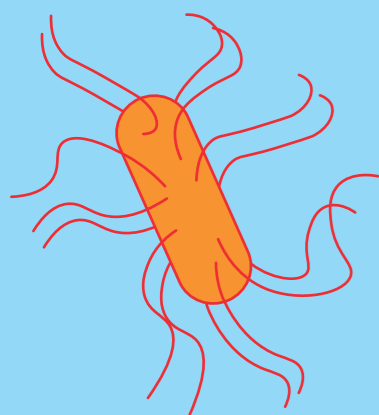
18. Sakurai Y, Tsuchiya H, Ikegami F, Funatomi T, Takasu S, Uchikoshi T. Acute right-sided hemorrhagic colitis associated with oral administration of ampicillin. 1979;

19. Higaki M, Chida T, Takano H, Nakaya R. Cytotoxic component(s) of *Klebsiella oxytoca* on HEP-2 cells. *Microbiol Immunol* 1990;34:147-51.

20. Benoit R, Dorval D, Loulergue J, et al. Post-antibiotic diarrheas: role of *Klebsiella oxytoca*. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16:860-4. (In French.)

Proteus vulgaris / Proteus mirabilis

Бактерии рода *Proteus* – грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, относятся к комменсальной флоре ЖКТ¹. *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris* – основные представители рода, колонизирующие кишечник человека, в норме составляют менее 0,05% микробиоты¹⁻².



Proteus mirabilis

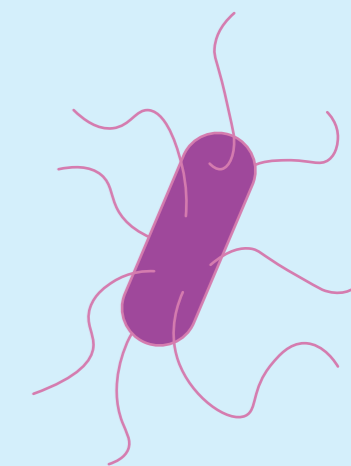
При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Proteus mirabilis/Proteus vulgaris* в количестве, превышающем 10*4 копий/мл.

Факторами, предрасполагающими к усилению роста *Proteus* в кишечнике, являются: нерациональное питание, иммуносупрессия, неблагоприятное действие средовых факторов (например, длительное влияние низких или напротив, высоких температур), беспорядочный приём антибактериальных препаратов, вредные привычки, нервно-психические перегрузки.

Причиной протейной инфекции может быть также проникновение возбудителя из внешней среды, при этом основным является алиментарный или пищевой путь (при употреблении в пищу некачественных белковых продуктов – мяса, молока, рыбы). Реже встречается водный путь заражения (при купании в загрязнённых водоёмах) и контактно-бытовой (через грязные руки).

Избыточное количество *Proteus vulgaris* обнаруживается у 33 % пациентов с патологией ЖКТ^{4,5}. В частности, увеличение популяции *Proteus spp.* наряду с увеличением представленности других нитратредуцирующих представителей семейства *Enterobacteriaceae* наблюдается при воспалительных заболеваниях кишечника⁹⁻¹⁰. Показано, что присутствие *Proteus* в значительных титрах может обуславливать послеоперационные рецидивы болезни Крона^{6,7}. Избыточный рост представителей рода *Proteus* может быть причиной хронизации процесса воспаления при диверсионном колите (колит отключенной толстой кишки (КОТК))⁹.

Представители рода *Proteus* часто являются причиной нозокомиальной оппортунистической инфекции. Для бактерий этого рода, и особенно *P. mirabilis*, характерно приобретение множественной устойчивости к антибиотикам, что, вероятно, обуславливает более стойкую колонизацию *P. mirabilis* по сравнению с другими видами грамотрицательных бактерий³. Характерным для пациентов, колонизированных *P. mirabilis*, является также ко-колонизация другими видами устойчивых грамотрицательных бактерией. В ряде случаев протейная инфекция может осложняться развитием перитонита и перфорациями ЖКТ¹¹.



Proteus vulgaris

Рекомендации при выявлении *Proteus* spp. в фекальных образцах в титрах, превышающих 10^4 КОЕ/мл:

1. При интерпретации результатов исследования следует учитывать наличие/отсутствие симптомов кишечной инфекции, общее состояние пациента, наличие в образце других представителей условно-патогенной флоры в клинически значимых титрах, а также наличие/отсутствие других дисбиотических нарушений (в частности, снижение количества *Faecalibacterium prausnitzii*).

2. Целесообразно проведение бактериального посева кала с определением чувствительности к антибиотикам и подбором специфических бактериофагов и пробиотических препаратов.

1. Yatsunenko T, Rey F.E., Manary M.J., Trehan I, Dominguez-Bello M.G., Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano R.N., Anokhin A.P., Heath A.C., Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso J.G., Lozupone C.A., Lauber C, Clemente J.C., Knights D, Knight R, Gordon J.I. 2012. Human gut microbiome viewed across age and geography.

2. Zilberstein B, Quintanilha A.G., Santos M.A., Pajecki D, Moura E.G., Alves P.R., Maluf Filho F, de Souza J.A., Gama-Rodrigues J. 2007. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. Clinics (Sao Paulo)

3. O'Fallon E, Gautam S, D'Agata E.M. 2009. Colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria: prolonged duration and frequent cocolonization. Clin Infect Dis 48:1375–1381

4. Müller H.E. 1986. Occurrence and pathogenic role of *Morganella Proteus-Providencia* group bacteria in human feces. J Clin Microbiol 23:404 – 405

5. Amin O.M. 2011. The contribution of pathogenic bacteria to GI symptoms in parasite-free patients. J Bacteriol Parasitol 2:109.

6. Mondot S, Lepage P, Seksik P, Allez M, Treton X, Bouhnik Y, Colombel J.F., Leclerc M, Pochart P, Dore J, Marteau P, GETAID. 2016. Structural robustness of the gut mucosal microbiota is associated with Crohn's disease remission after surgery. Gut 65:954 –962. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309184>.

7. Wright E.K., Kamm M.A., Wagner J, Teo S.M., Cruz P, Hamilton A.L., Ritchie K.J., Inouye M, Kirkwood CD. 2017. Microbial factors associated with postoperative Crohn's disease recurrence. J Crohns Colitis 11:191–203.

8. Reuken P.A., Kruis W, Maaser C, Teich N, Büning J, Preiß J.C., Schmelz R, Bruns T, Fichtner-Feigl S, Stallmach A. 5 February 2018. Microbial spectrum of intra-abdominal abscesses in perforating Crohn's disease: results from a prospective German registry. J Crohns Colitis

9. Neut C, Guillemot F, Colombel J.F. 1997. Nitrate-reducing bacteria in diversion colitis: a clue to inflammation? Dig Dis Sci 42:2577–2580.

10. Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membree J-M, Lederman E, Gambiez L, Cortot A, Quandalle P, van Kruiningen H, Colombel J-F. 2002. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. Am J Gastroenterol 97:939 –946

11. Hau T. 1990. Bacteria, toxins, and the peritoneum. World J Surg 14: 167–175.

Clostridium perfringens

Clostridium perfringens является грамположительной спорообразующей анаэробной палочковидной неподвижной бактерией⁵.

Для *C. perfringens* характерен синтез токсинов, различающихся структурно и по механизму действия. В соответствии с комбинацией типов токсинов (α -токсин, β -токсин, ϵ -токсин и ι -токсин, энтеротоксин (CPE) и NetB) *C. perfringens* подразделяется на 7 основных типов – A, B, C, D, E, F, G (F и G были выделены недавно)⁷⁻¹⁰.

При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Clostridium perfringens* в количестве, превышающем 10^5 копий/мл.

***C. perfringens* может быть причиной следующих системных и кишечных патологий:**

- некротизирующий энтерит (гангрена кишки)
- острая водная диарея (пищевое отравление)
- непищевая диарея – включает в себя ААД (антибиотикассоциированную диарею) и СД (спорадическая диарея),
- некротизирующий энтероколит новорожденных (НЭК)^{6,7}.

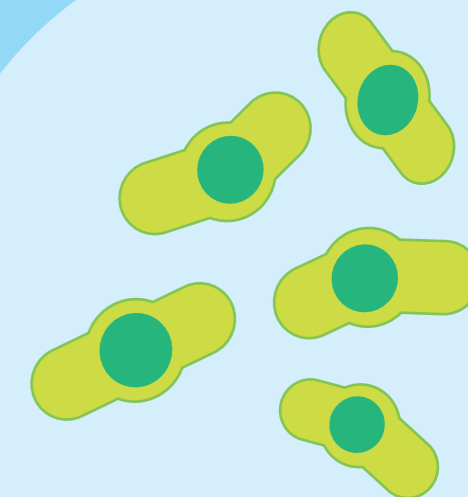
Штаммы *C. perfringens*, вырабатывающие различные варианты CPE-токсина участвуют в патогенезе пищевых отравлений и непищевых гастроэнтерита. До 70% случаев пищевых отравлений вызвано *C. perfringens*, относящимися к типу F. Ранее данный тип был известен как CPE-позитивный тип А (содержащий хромосомный вариант CPE-токсина). Штаммы, продуцирующие плазмидный вариант CPE-токсина, ассоциированы с развитием непищевых гастроэнтерита^{1,2,14}.

Штаммы *C. perfringens* могут содержать плазмиды антибиотикоустойчивости, определяющие устойчивость к тетрациклину, хлорамфениколу, макролидам. С применением метода полногеномного секвенирования были обнаружены гены множественной лекарственной устойчивости¹¹⁻¹³.

Рекомендации при выявлении *C. perfringens* в фекальных образцах в титрах, превышающих 10^5 КОЕ/мл:

1. Типирование для выявления токсигенных штаммов.

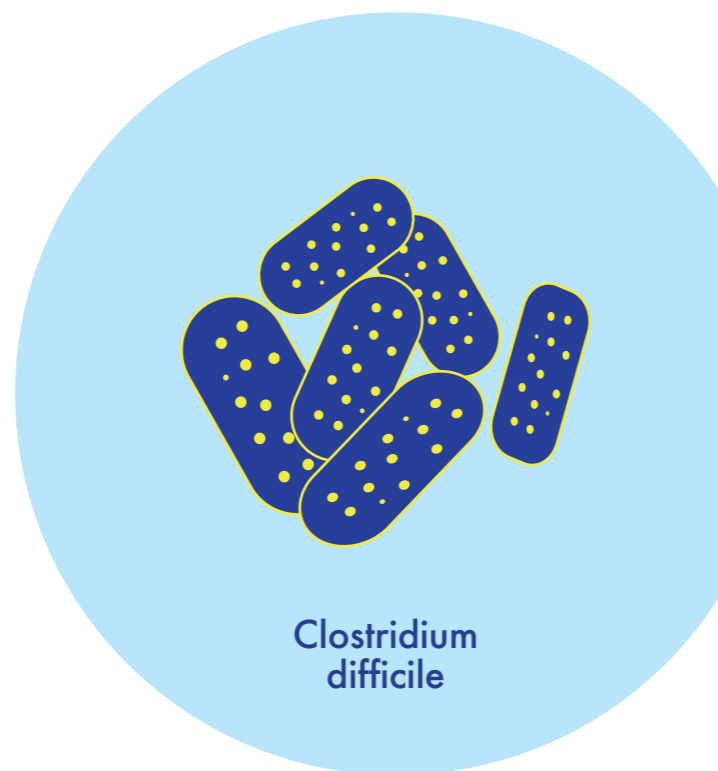
2. Бактериальный посев кала с определением чувствительности к антибиотикам.



Clostridium perfringens

1. Asha N.J., Tompkins D., Wilcox M.H. Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus* // J. Clin. Microbiol. — 2006. — 44. — 2785-91.
2. Modi N., Wilcox M.H. Evidence for antibiotic induced *Clostridium perfringens* diarrhea // J. Clin. Pathol. — 2001. — 54. — 748-51.
4. Freedman J, Shrestha A, McClane B. *Clostridium perfringens* enterotoxin: action, genetics, and translational applications. *Toxins* 2016;8:73.<https://doi.org/10.3390/toxins8030073>
5. Hassan, K. A. et al. Genomic analyses of *Clostridium perfringens* isolates from five toxinotypes. *Res. Microbiol.* 166, 255–263 (2015).
6. Sim, K. et al. Dysbiosis anticipating necrotizing enterocolitis in very premature infants. *Clin. Infect. Dis.* 60, 389–397 (2015).
7. Heida, F. H. et al. A necrotizing enterocolitis-associated gut microbiota is present in the meconium: results of a prospective study. *Clin. Infect. Dis.* 62, 863–870 (2016)
8. Petit, L., Gibert, M. & Popoff, M. *Clostridium perfringens*: toxinotype and genotype. *Trends Microbiol.* 7, 104–110 (1999).

9. Kiu, R., Caim, S., Alexander, S., Pachori, P. & Hall, L. J. Probing genomic aspects of the multi-host pathogen *Clostridium perfringens* reveals significant pan-genome diversity, and a diverse array of virulence factors. *Front. Microbiol.* 8, 2485 (2017).
10. Freedman, J.C., Shrestha, A. & McClane, B.A. *Clostridium perfringens* Enterotoxin: Action, Genetics, and Translational Applications. *Toxins (Basel)* 8, <https://doi.org/10.3390/toxins8030073> (2016)
11. Freedman, J.C. et al. *Clostridium perfringens* type A-E toxin plasmids. *Res. Microbiol.* 166, 264–279 (2015).
12. Li, J. et al. Toxin plasmids of *Clostridium perfringens*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 77, 208–233 (2013).
13. Wisniewski, J. A. & Rood, J. I. The Tcp conjugation system of *Clostridium perfringens*. *Plasmid* 91, 28–36 (2017)
14. Grant, K.A. et al. The identification and characterization of *Clostridium perfringens* by real-time PCR, location of enterotoxin gene, and heat resistance. *Foodborne Pathog. Dis.* 5, 629–639 (2008).



Clostridium difficile

Clostridium difficile – грамположительная анаэробная спорообразующая цитотоксин-продуцирующая бактерия, основными факторами патогенности которой являются близкородственные токсины – токсин А (TcdA) и токсин В (TcdB)^{1,8}.

Clostridium difficile является основной причиной инфекционной диареи и псевдомембранозного колита³⁻⁶. Согласно данным эпидемиологического наблюдения, частота внутрибольничных инфекций, вызванных *C. difficile*, превосходит таковую, связанную с метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA)¹⁻².

Высокий риск инфекции *C. difficile* наблюдается у госпитализированных лиц старше 65 лет с предшествующим применением антибиотиков, пациентов с тяжелым иммунодефицитом, пациентов с онкологическими заболеваниями. Также существует высокий риск возникновения инфекции *C. difficile* у пациентов, получающих короткие курсы антибиотикотерапии для лечения диареи путешественников или в качестве профилактики при хирургических вмешательствах^{9,10}.

Изменение состава микрофлоры толстого кишечника (например, в результате антибиотикотерапии или по другим причинам) приводит к колонизации *C. difficile*. Уменьшение количества представителей родов *Bacteroides* и *Firmicutes* особенно важно в реализации патогенности *C. difficile*¹¹.

При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Clostridium* в количестве, превышающем 10⁵ копий/мл.

Рекомендации при выявлении *C. difficile* в фекальных образцах в титрах, превышающих 10⁵ КОЕ/мл:

1. Выявление *Clostridium difficile* в титре, превышающем 10⁵ КОЕ/мл, при отсутствии клинической симптоматики должно рассматриваться как носительство. Рекомендуется определение чувствительности к антибиотикам и проведение антибактериальной терапии для эрадикации патогена и предотвращения развития осложнений.
2. При наличии симптоматики (диарея, вздутие живота и другие проявления кишечной диспепсии) необходимо назначение лечения на основе предварительного анализа антибиотикорезистентности и индивидуального подбора антибиотиков; либо применение метронидазола или ванкомицина, к которым *Clostridium difficile* наиболее чувствительны.
3. При повышенном количестве *Clostridium difficile* необходимо обратить внимание на представленность таких родов как *Bacteroides* и *Firmicutes* для профилактики дисбиотических нарушений и в последствии развития других более серьезных патологий ЖКТ.

1. Bartlett J.G. Clostridium difficile infection: historic review. *Anaerobe* 2009;15:227–9. 3.
2. Ghantaji S.S., Sail K, Lairson D.R., Dupont H.L., Garey K.W. Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: a systematic review. *J Hosp Infect* 2010;74:309–18
3. Kotler D.P., Sordillo E.M.: A case of Staphylococcus aureus Enterocolitis: a rare entity. *Gastroenterol Hepatol* 2010, 6:117–9. 3.
4. Bartlett J.G., Chang T.W., Gurwith M, Gorbach S.L., Onderdonk A.B.: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978, 298:531–4. 4.
5. Larson H.E., Price A.B., Honour P, Borriello S.P.: Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978, 1:1063–6. 5.

6. Bartlett J.G., Willey S.H., Chang T.W., Lowe B: Cephalosporin-Associated Pseudomembranous Colitis due to Clostridium difficile. *JAMA* 1979, 242:2683–5.
8. Kelly C.P., LaMont J.T. Clostridium difficile: more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-1940
9. Makarewicz V.A. Clostridium difficile-associated disease in the HIV-infected patient. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2008;19:338–41.
10. Gifford A.H, Kirkland K.B. Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea on an adult hematology–oncology ward. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:751–5.
11. Chang J.Y., Antonopoulos D.A., Kalra A, et al. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008;197:435-438

Candida spp.

Грибы рода Candida относятся к типичным возбудителям оппортунистической инфекции, реализуемой при нарушении микробной резистентности хозяина.

Факторами, способствующими колонизации кишечника грибами рода Candida, являются длительное применение антибиотиков широкого спектра, применение цефалоспоринов третьего поколения, а также применение антибиотиков с высокой концентрацией в собственной пластинке кишечника.

При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение Candida spp. в количестве, превышающем **10*4 копий/мл.**

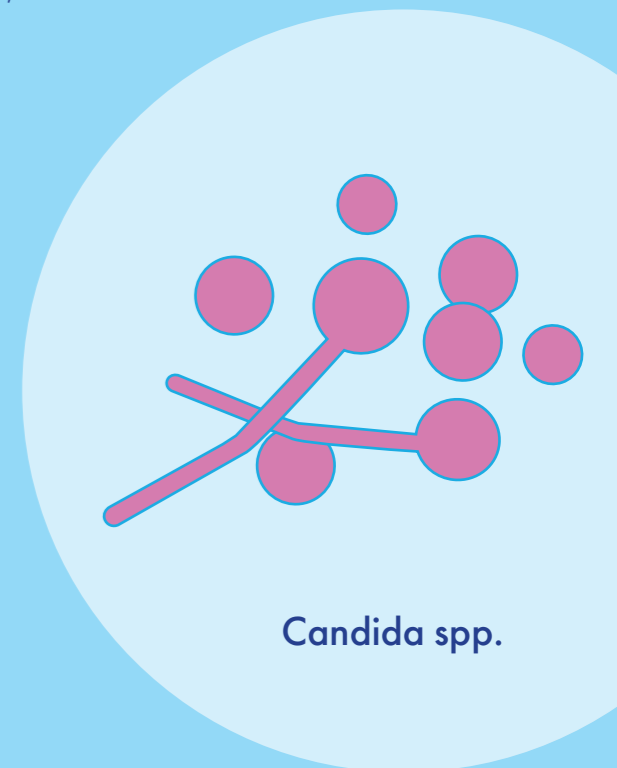
Избыточный рост грибов рода Candida может вызывать поражение слизистых оболочек, а также системные микозы. Кандидозная инфекция клинически может проявляться в следующих формах: носительство, неинвазивный микотический процесс (специфический дисбиоз), инвазивный кандидоз. При иммунодефицитных состояниях различного генеза возможно формирование микогенной сенсибилизации к аллергенам Candida spp. Инвазивный кандидоз кишечника развивается только в условиях глубокого иммунодефицитного состояния.

Выявление незначительного увеличения Candida spp. в фекальных образцах пациента часто является свидетельством кандидоносительства, но не кандидоза.

При увеличении количества Candida spp. по видовому составу среди выделенных Candida spp. преобладают non-albicans виды Candida - C. krusei и C. catenulata.

Кандидоз кишечника часто протекает как микст-инфекция. При этом чаще обнаруживают ассоциацию грибов со значительным количеством условно-патогенных бактерий — Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Morganella, Clostridium perfringens, Pseudomonas aeruginosa.

К незначительному увеличению Candida spp. в фекальных образцах может приводить повышенное потребление углеводов (Hoffmann et al., 2013).



Candida spp.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ассоциированные с присутствием грибов рода *Candida*. Высокое содержание *Candida*, наряду с низким бактериальным и грибковым разнообразием связано с развитием ВЗК (Chehoud et al., 2015). Большая доля грибов – *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Clavispora lusitanae*, *Cyberlindnera jadinii*, и *Kluyveromyces marxianus* на фоне применения антибиотиков, коррелирует с тяжестью болезни Крона (Lewis et al., 2015). В исследовании семейных случаев болезни Крона (БК) отмечена положительная корреляция между *Candida tropicalis* и БК. Исследование показало корреляции уровня антител против *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA; известный биомаркер БК) с увеличением *C. tropicalis*. Также были выявлены положительные корреляции между *C. tropicalis*, *E. coli* и *S. marcescens* у пациентов с БК. (Hoarau et al., 2016).

Предполагается роль кишечной микобиоты в развитии этанолиндукцированного заболевания печени у людей и мышей (Yang et al., 2017). У пациентов алкоголь-индуцированное заболевание печени ассоциировалось с увеличением роста *Candida* наряду с увеличением ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody) в крови.

Рекомендации:

При увеличении количества *Candida spp.* при наличии соответствующей клинической симптоматики рекомендуется типирование *Candida spp.*, может также быть рекомендовано определение ASCA в крови (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody).

1. Dalal A, Urban C: Enterocolitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin Pract* 2008, 16:222–223.

2. Gorkiewicz G: Nosocomial and antibiotic-associated diarrhoea caused by organisms other than *Clostridium difficile*. *Int J Antimicrob Agents* 2009, 33(Suppl 1):S37–41.

3. Lin Z, Kotler D.P., Schlievert P.M., Sordillo E.M.: Staphylococcal enterocolitis: forgotten but Not gone? *Dig Dis Sci* 2010, 55:1200–7. 88.

4. Edwards L.A., O'Neill C, Furman M.A., Hicks S, Torrente F, Pérez-Machado M, Wellington E.M., Phillips A.D., Simon M.H.: Enterotoxin-producing staphylococci cause intestinal inflammation by a combination of direct epithelial cytopathy and superantigen-mediated T-cell activation. *Inflamm Bowel Dis* 2012, 18:624–40.

5. Flemming K, Ackermann G: Prevalence of enterotoxin producing *Staphylococcus aureus* in stools of patients with nosocomial diarrhea. *Infection* 2007, 35:356–8.

6. A Systematic Literature Review and Meta-analysis of Factors Associated with MRSA Colonization at Time of Hospital or ICU Admission James A. McKinnell, MD1,2,3, Loren G. Miller, MPH, MD1,2, Samantha J. Eells, MPH1,4, Eric Cui, BS5, and Susan S. Huang, MD, MPH5

7. Yang, P.-C.; Liu, T.; Wang, B.-Q.; Zhang, T.-Y.; An, Z.-Y.; Zheng, P.-Y.; Tian, D.-F. Rhinosinusitis derived Staphylococcal enterotoxin B possibly associates with pathogenesis of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2005, 5, doi:10.1186/1471-230X-5-28.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus – грамположительная бактерия, факультативный анаэроб. Staphylococcus aureus являются представителями нормальной микрофлоры человека, колонизирует различные биотопы организма человека: кожу, слизистую носа, зева, ротовой полости и желудочно-кишечный тракт.

При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Staphylococcus aureus* в количестве, превышающем 10^4 копий/мл.

Избыточный рост *S. aureus* наряду с другими патогенами, такими как – *Klebsiella oxytoca*, может являться причиной антибиотик-ассоциированного колита (antibiotic-associated enterocolitis, AAE). В патогенезе этого заболевания важную роль играют метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка (MRSA) ^{1,2,3}.

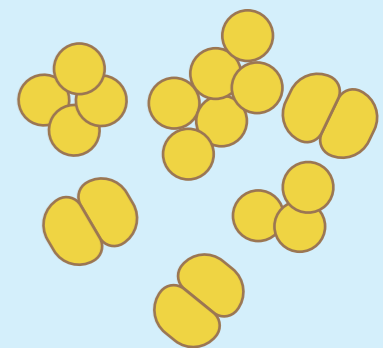
В редких случаях MRSA могут быть этиологическим фактором нозокомиальной диареи⁵. Высокий риск колонизации MRSA связан с терапией по поводу других инфекций в анамнезе (такими как *Clostridium difficile*) или с носительством ванкомицинрезистентных энтерококков (VRE).⁶

Стафилококковые энтеротоксины (SE), продуцируемые *Staphylococcus aureus*, являются этиологическими агентами пищевого отравления у человека и являются сильнодействующими

ими иммунологическими суперантигенами. Стафилококковые энтеротоксины могут индуцировать появление аутореактивных антител и быть первопричиной развития аутоиммунного заболевания, обусловленного взаимодействием между микробным суперантигеном и клетками хозяина. В частности, показано, что SE могут являться индукторами неспецифического язвенного колита⁷.

Рекомендации при выявлении *S. aureus* в фекальных образцах в титрах, превышающих 10^5 КОЕ/мл:

1. Исследование на присутствие MRSA штаммов *S. aureus* (выявление генов *mecA* и *mecC* методом ПЦР).
2. Бактериологическое исследование кала с выявлением чувствительности к антибиотикам.



Staphylococcus aureus

Salmonella spp.

Сальмонеллы – мелкие грамотрицательные палочки, подвижны за счет перитрихальных жгутиков. Факультативные анаэробы.



Под *Salmonella* объединяет два вида – *Salmonella enterica* и *Salmonella bongori*. Для человека патогенны представители вида *Salmonella enterica*, внутри которого по биохимическим признакам выделяют шесть подвидов (*enterica*, *arizonae*, *houtenae*, *indica*, *salamae*), разделяемых на множество серотипов в соответствии с антигенной структурой.

Клинически наиболее значимы представители следующих серотипов:

- Возбудитель брюшного тифа – *Salmonella enterica* серовар *typhi* (обозначается кратко как *S. typhi*)
- Возбудители паратифов А, В и С – *Salmonella enterica* серовар *paratyphi A*, *paratyphi B*, *paratyphi C* (кратко – *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*, *S. paratyphi C*)
- Возбудители сальмонеллёза – несколько серотипов, относящихся к подвиду *Salmonella enterica* – *S. agona*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. heidelberg*, *S. newport* и др.

Брюшной тиф и другие сальмонеллёзы – инфекции с фекально-оральным механизмом передачи. Клиническое течение брюшного тифа (*S. typhi*) варьируемо – от легкого амбулаторного (чаще в настоящее время) до тяжелого с летальным исходом. До 80% от общего количества случаев при брюшнотифозной инфекции составляют стертые формы, затрудняющие своевременную диагностику. После перенесенного заболевания в 20% возникает бактерионосительство, которое может продол-

жаться многие годы. Бактерионосители выделяют *S. typhi* с испражнениями, реже с мочой. Среди здоровых лиц бактерионосительство наблюдается у 1-4%, чаще у детей первых лет жизни.

Паратифы (возбудители – *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*) – протекают несколько легче с более коротким инкубационным периодом и продолжительностью болезни.

Согласно последним данным, патогенные свойства *S. typhi* не ограничиваются способностью вызывать кишечную инфекцию. Так, тифоидный токсин, продуцируемый *S. typhi*, обладает канцерогенным потенциалом за счет способности вызывать повреждение ДНК и изменения клеточного цикла в клетках кишечного эпителия. В частности, хроническая инфекция *S. typhi* рассматривается в качестве основного predisposing фактора для развития рака желчного пузыря. В основе этого – способность *S. typhi* к образованию биопленки и созданию условий для развития персистирующей инфекции в желчном пузыре, поддержания хронической воспалительной реакции и длительной экспозиции эпителия к канцерогенному действию токсинов. Учитывая высокий риск развития рака желчного пузыря, связанный с бессимптомным носительством, быстрая идентификация и типирование штамма *S. typhi* рассматриваются как обязательное условие для эффективного лечения и профилактики малигнизации эпителия⁷⁻⁸.

1. Проведение типирования для определения серотипа. Используемые методы – микробиологический, молекулярно-генетические методы (ПЦР), серологическая диагностика (необходимость обусловлена в частности разной чувствительностью возбудителей брюшного тифа и паратифов к антибактериальным препаратам).

2. Определение чувствительности к антибиотикам (для *S. typhi* характерна множественная лекарственная устойчивость). При резистентности к цефалоспорином третьего поколения и азитромицину альтернативным выбором могут

быть карбапенемы и тигециклин. В некоторых случаях наблюдается реверсия к чувствительности к хлорамфениколу и ко-тримоксазолу – таким образом, старые препараты могут играть роль в лечении инфекций *S. Typhi*⁶

3. Определение *S. typhi* в моче для подтверждения/исключения случаев бактерионосительства;

4. Фаготипирование брюшнотифозных бактерий для эпидемиологического анализа вспышек брюшного тифа.

1. Лабинская А.С., Костюкова Н.Н., Иванова С.М. Руководство по медицинской микробиологии.

2. John V. Ashurst; Justina Truong; Blair Woodbury. *Salmonella typhi*.

3. Barnett R. Typhoid fever. *Lancet*. 2016.

4. Crump J.A., Sjölund-Karlsson M, Gordon M.A., Parry C.M. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive *Salmonella* Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015.

5. Parry C.M., Hien T.T., Dougan G, White N.J., Farrar J.J. Typhoid fever. *N. Engl. J. Med.* 2002.

6. The evolution of antimicrobial resistance in *Salmonella typhi*. Karkey A., Thwaites G.E., Baker S. 2018.

7. Biofilm Producing *Salmonella Typhi*: Chronic Colonization and Development of Gallbladder Cancer. Di Domenico EG1, Cavallo I2, Pontone M3, Toma L4, Ensoli F5.

8. *Salmonella enterica* serovar *Typhi* and gallbladder cancer: a case-control study and meta-analysis. Koshiol J1, Wozniak A2, Cook P3, Adaniel C2, Acevedo J3, Azócar L4, Hsing AW5,6, Roa JC7, Pasetti MF8, Miquel JF4, Levine MM8, Ferreccio C3; Gallbladder Cancer Chile Working Group. 2016.



Shigella spp.

Shigella spp. – мелкие грамтрицательные палочки, неподвижные. Факультативные анаэробы.

Род *Shigella* включает 4 подгруппы: А – *S. dysenteriae*, В – *S. flexneri*, С – *S. boydii*, D – *S. sonnei*. На основе антигенной структуры (О-ЛПС антиген) и К-(капсульный антиген) различают серологические типы – у *S. dysenteriae* 16 серотипов, у *S. flexneri* 8 типов и 11 подтипов, у *S. boydii* 18 серотипов, у *S. sonnei* различают I и II фазы и R-форму.

Представители рода *Shigella* продуцируют два типа энтеротоксинов – Stx1 (преимущественно у *S. flexneri*) и Stx2 (у всех видов шигелл)¹⁻⁵.

Шигеллы – возбудители бактериальной дизентерии (шигеллеза) – антропонозного заболевания, источником которого являются больные люди и бактерионосители. Механизм передачи инфекции – фекально-оральный, основные пути передачи – водный, пищевой и контактно-бытовой. Водный путь является основным для дизентерии Флекснера, контактно-бытовой с передачей высоковирулентных возбудителей характерен для дизентерии Григорьева-Шиги, дизентерия Зонне в основном передаётся с пищей. Бактерии Зонне уступают по вирулентности другим видам шигелл, но обладают большей устойчивостью во внешней среде, при благоприятных условиях способны размножаться в молоке и молочных продуктах, что повышает их опасность.

Для шигеллёзов характерен высокий уровень смертности, наличие множественной лекарственной устойчивости и высокая доля неза-

регистрированных случаев. Особенно опасны больные с легкими, стертыми формами заболевания. В большинстве случаев шигеллез является самоограничивающимся. Склонность к хронизации инфекционного процесса преимущественно свойственна дизентерии Флекснера, реже – дизентерии Зонне.

Осложнения шигеллеза включают токсический мегаколон, перфорацию кишечника, перитонит, пневмонию и гемолитико-уремический синдром. Возможно развитие сепсиса и неврологических расстройств (энцефалопатия, судороги). В отдельных случаях после перенесенной шигеллёзной инфекции развивается постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Наиболее часто выделяемым видом *Shigella* spp. является *S. flexneri* (выявляется примерно в двух третях случаев шигеллеза). *S. flexneri* 2a является наиболее распространенным субсеротипом⁶. Хронизация шигеллезного процесса, зачастую связанного с *S. flexneri* 2a, сопровождается аллергическими состояниями, вовлечением синовиальных полостей, развитием пост-шигеллезного артрита.

Рекомендации при выявлении *Shigella* spp. в фекальных образцах:

- 1.** Типирование (с использованием серологических и молекулярно-биологических методов), определение генов энтеротоксинов (Stx1, Stx2).
- 2.** Определение чувствительности к антибиотикам.

1. Shiga K. 1898. Ueber den erreger der dysenterie in Japan (vorläufige mitteilung). Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg. 599–600.

2. Trofa A.F., Ueno-Olsen H, Oiwa R, Yoshikawa M. 1999. Dr. Kiyoshi Shiga: discoverer of the dysentery bacillus. Clin. Infect. Dis. 29:1303–1306

3. Cheasty T, Rowe B. 1983. Antigenic relationships between the enteroinvasive Escherichia coli O antigens O28ac, O112ac, O124, O136, O143, O144, O152, and O164 and Shigella O antigens. J. Clin. Microbiol. 17: 681–684.

4. Li Y, Cao B, Liu B, Liu D, Gao Q, Peng X, Wu J, Bastin DA, Feng L, Wang L. 2009. Molecular detection of all 34 distinct O-antigen forms of Shigella. J. Med. Microbiol. 58:69–81

5. Hyma K.E., Lacher D.W., Nelson A.M., Bumbaugh A.C., Janda J.M., Strockbine N.A., Young VB, Whittam TS. 2005. Evolutionary genetics of a new pathogenic Escherichia species: Escherichia albertii and related Shigella boydii strains. J. Bacteriol. 187:619–628.

6. Levine M.M., Kotloff K.L., Barry E.M., Pasetti M.F., Sztein M.B. 2007. Clinical trials of Shigella vaccines: two steps forward and one step back on a long, hard road. Nat. Rev. Microbiol. 5:540–553.

Streptococcus spp.

Стрептококки представляют собой обширную группу грамположительных микроорганизмов, объединяющую облигатно патогенные, условно-патогенные бактерии и сапрофиты, адаптированные к обитанию в организме человека.

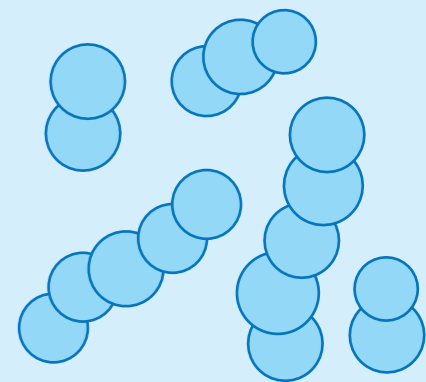
Стрептококки классифицируются на основе морфологии колоний, наличия и характера гемолиза, биохимических реакций и серологической специфичности. По типу гемолиза стрептококки делятся на три группы: β -гемолитические стрептококки (полный гемолиз), α -гемолитические стрептококки (неполный гемолиз) и γ -гемолитический (без гемолиза).

По существующей серологической классификации стрептококки делятся на три основные серологические группы:

- патогенные для человека (группа А)
- условно-патогенные (группы В, С, G, D, F)
- непатогенные (прочие группы гемолитических стрептококков).

Стрептококковые инфекции относят к числу наиболее распространенных заболеваний бактериальной природы. Первостепенное, доминирующее значение в патологии человека имеют стрептококки серологической группы А (СГА).

Основные факторы патогенности стрептококков группы А: капсула, М-протеин, R-, T-, F-, G-протеины, липотейхоевая кислота, пептидогликан, экзотоксины (эритрогенные токсины – Streptococcal pyrogenic toxins (SPEs), стрептолизин О, стрептолизин S), ферменты агрессии (гиалуронидаза, ДНКаза, стрептокиназа, пептидаза С5а).



Streptococcus spp.

Стрептококки, объединённые в группу **Streptococcus bovis/Streptococcus equinus complex (SBSEC)** – несколько близкородственных видов, относящихся к неэнтерококковым стрептококкам группы D (группа включает *S. bovis*, *S. equinus*, *S. gallolyticus*, *S. infantarius*).

Большинство представителей этой группы – комменсальные бактерии, в основном колонизаторы толстого кишечника. Наиболее патогенным для человека представителем стрептококков группы D является **Streptococcus bovis**. С его присутствием связывают развитие колоректального рака, в частности, обнаружение *S. bovis* в стуле коррелирует с повышением частоты развития тубулярной и ворсинчатой аденомы¹⁴⁻¹⁵. Кроме того, на фоне новообразований ЖКТ достаточно часто встречается эндокардит, вызванный *S. bovis*.

Обнаружение **Streptococcus gallolyticus** также рассматривают как потенциальный маркер для скрининга колоректального рака. Бактерионосительство *Streptococcus gallolyticus* часто является сопутствующим состоянием для колоректального рака^{1-9,16}, а присутствие антител IgG к *S. gallolyticus* в сыворотке крови даже без обнаруживаемой бактерионосительности связано с более высокой частотой колоректальной аденомы и карциномы¹⁷⁻¹⁸.

Наиболее вероятно, что для колонизации стрептококками необходимы предзлокачественные условия, то есть их присутствие не является индуктором злокачественного процесса. Однако, данные о способности этих бактерий трансформировать аберрантные крипты в аденому и рак, указывают на прогностическую ценность их обнаружения для ранней диагностики колоректальных поражений и своевременного назначения терапии¹²⁻¹³.

Увеличение **Streptococcus faecalis** наряду с другими анаэробными бактериями (например, *Bacteroides vulgatus*) может наблюдаться при ВЗК (воспалительных заболеваниях кишечника) у взрослых¹¹.

Согласно данным литературы, антигены *Streptococcus* и *Escherichia coli* выявляются в резецированных тканях у пациентов с болезнью Крона в 63% и 69% случаев соответственно. В крови пациентов с болезнью Крона выявляются высокие уровни антител к антигенам бактерий сапрофитной микрофлоры (особенно *Bacteroides*, *Streptococcus faecalis* и *E. coli*)¹⁰.

При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Streptococcus* spp. в количестве, превышающем **10⁸ копий/мл**.

Клинически значимыми видами *Streptococcus* spp., выделенными из фекальных образцов, являются – *Streptococcus faecalis*, микроорганизмы группы *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex (SBSEC).

Рекомендации при выявлении **Streptococcus** spp. в фекальных образцах:

При выявлении клинически значимого количества *Streptococcus* spp. и наличии соответствующей клинической симптоматики рекомендуется применение одного из следующих методов:

1. Групповая идентификация стрептококков – определение серогруппы, на основании использования группоспецифических антисывороток.

2. Видовая идентификация на основании молекулярно-биологических методов (MALDI-TOF, RT-PCR, PCR с дальнейшим секвенированием и др.)

3. Использование скрининговых тестов для определения α- и β-гемолитических и негемолитических стрептококков.

4. При обнаружении *Streptococcus bovis*/*gallolyticus* может быть рекомендовано определение антител IgG к *S. gallolyticus*, а также проведение колоноскопии для подтверждения/исключения таких состояний как – болезнь Крона, язвенный колит, колоректальный рак.

1. Awada A, van der Auwera P, Meunier F. et al. Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* 1992;15:33–48.

2. Bisno A.L. Medical progress: group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N. Engl. J. Med.* 1991;325:783–793.

3. Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA.* 1993;270:1826–1831.

4. CDC. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States. Atlanta: US Dept Health & Human Serv. Pub Hlth Serv. CDC 1994. CDC. Preventing the spread of vancomycin resistance — report from the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Fed Reg.* 1994; 59:25757-25763.

5. Coykendall A.L. Classification and identification of the viridans streptococci. *Clin Microbiol Rev.* 1989;2:315–328.

6. Dillon H.C. Post-streptococcal glomerulonephritis following pyoderma. *Rev Infec Dis.* 1979;1:935–943.

7. Denny F.W, Wannamaker L.W., Brink W.R. et al. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. *JAMA.* 1950;143:151–153.

8. Farley M.M., Harvey R.C., Stull T. et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcus in nonpregnant adults. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1807–1811.

9. Hoge C.W., Schwartz B, Talkington D.F. et al. The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. *JAMA.* 1993;269:384–389.

10. Cartun R.W., Van Kruiningen H.J., Pedersen C.A., et al: An immunocytochemical search for infectious agents in Crohn's disease. *Mod Pathol* 1993; 6: 212–219.

11. Cucchiara, S., Iebba, V., Conte, M. P., & Schippa, S. (2009). The Microbiota in Inflammatory Bowel Disease in Different Age Groups. *Digestive Diseases*, 27(3), 252–258. doi:10.1159/000228558.

12. Thomas A.M., Manghi P, Asnicar F, Pasolli E, Armanini F, Zolfo M, et al. Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation. *Nat Med.* 2019;25(4):667-78.

13. Pasquereau-Kotula E, Martins M, Aymeric L, Dramsi S. Significance of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* Association With Colorectal Cancer. *Front Microbiol.* 2018;9:614.

14. Trichopoulos D, Polychronopoulou A. Epidemiology, diet and colorectal cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986.

15. Burns C.A., McCaughey R, Lauter C.B. The association of *Streptococcus bovis* fecal carriage and colon neoplasia: possible relationship with polyps and their premalignant potential. *Am J Gastroenterol* 1985;80:42-6.

16. Boleij A, Muytjens C.M., Bukhari S.I., et al. Novel clues on the specific association of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* with colorectal cancer. *J Infect Dis* 2011.

17. Abdulmir A.S., Hafidh R.R., Mahdi L.K., et al. Investigation into the controversial association of *Streptococcus gallolyticus* with colorectal cancer and adenoma. *BMC Cancer* 2009.

18. Tjalsma H, Schöller-Guinard M, Lasonder E, et al. Profiling the humoral immune response in colon cancer patients: diagnostic antigens from *Streptococcus bovis*. *Int J Cancer* 2006.

Acinetobacter spp.

Acinetobacter spp. – род грамотрицательных спорообразующих неферментирующих строго аэробных бактерий из семейства Moraxellaceae. Известно 38 видов бактерий данного рода, среди которых чаще всего встречаются *A. baumannii*, *A. lwoffii*, *A. johnsonii*, *A. haemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *A. junii*.

Микроорганизмы рода *Acinetobacter* встречаются повсеместно, входят в состав микрофлоры кожи здоровых лиц, желудочно-кишечного и урогенитального трактов и относятся к малопатогенным микроорганизмам.

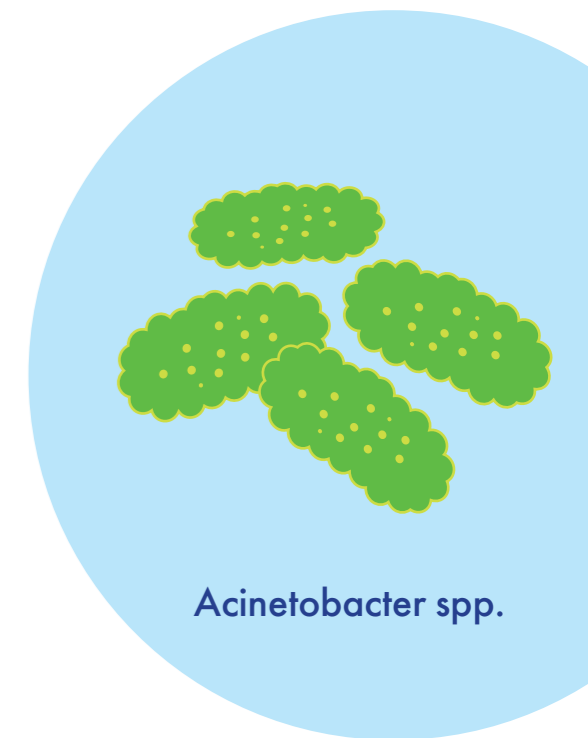
Однако при определённых условиях представители рода *Acinetobacter* могут стать причиной развития тяжелых инфекционных заболеваний. Так, бактерии рода *Acinetobacter* часто становятся причиной нозокомиальных инфекций в хирургических стационарах и способны вызывать у госпитализированных пациентов инфекции дыхательных путей (синусит, трахеобронхит, пневмония), кровотока (сепсис, эндокардит естественных и искусственных клапанов), мочевыводящих путей, раневые инфекции, инфекции кожи и мягких тканей (включая некротизирующий фасциит), нервной системы (менингит, венитрит, абсцесс мозга).

Наиболее клинически значимые представители рода – *A. baumannii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. lwoffii*. *Acinetobacter haemolyticus* может быть причиной геморрагической диареи у новорожденных¹.

A. Baumannii включён в перечень так называемых ESKAPE-патогенов (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды из рода *Enterobacter*), группу бактерий с повышенной резистентностью к антибиотикам, ответственных за большинство внутрибольничных инфекций².

При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Acinetobacter* spp. в количестве, превышающем 10^6 копий/мл.

Резервуаром аэробных микроорганизмов, таких как *Acinetobacter*, может быть микробиота слизистой оболочки. Увеличенное содержание в фекальных образцах бактерий рода *Acinetobacter* при воспалении может быть следствием обогащения просветной флоры микроорганизмами, в норме населяющими подслизистый слой кишечного эпителия.



Распространение *Acinetobacter spp.* в просвет кишечника (наблюдается, например, при колите) связано с индуцированными воспалением изменениями слизистой оболочки кишечника, увеличением кислородного обмена от более аэробной поверхности слизистой оболочки к более анаэробному просвету кишечника. Таким образом, увеличение количества *Acinetobacter spp.* в кале может сигнализировать о воспалительных процессах в кишечнике³.

В исследовании, проведенном Dominguez-Bello в 2010 году, было обнаружено, что преимущественная колонизация кишечника бактериями рода *Acinetobacter* наблюдается у младенцев, рожденных путем кесарева сечения. Тогда как у детей, рожденных естественным путем, кишечник колонизируется вагинальной микрофлорой матери, например, *Lactobacillus*⁴. Эта особенность формирования кишечной микробиоты детей, рождённых в результате кесарева сечения обусловлена тем, что представители рода *Acinetobacter* входят в состав микробиоты кожи.

Изменения в содержании *Acinetobacter spp.* могут также наблюдаться при метаболических нарушениях. Так, группа ученых из Университета Дьюка (США) обнаружила, что диета с большим содержанием жиров стимулирует избыточный рост *Acinetobacter spp.* При этом изменяется морфология энтероэндокринных клеток кишечника, снижается их чувствительность к питательным веществам, что, в свою очередь, может способствовать развитию инсулинорезистентности и диабета 2 типа⁵. Численность бактерий рода *Acinetobacter* в кишечной флоре снижена у беременных женщин с гестационным сахарным диабетом по сравнению со здоровыми беременными.

Авторы данного исследования связывают уменьшение количества *Acinetobacter* с неблагоприятным воспалительным фенотипом (более низкое количество эозинофилов в крови и более низкая экспрессия IL10 и TIMP3) и повышенным уровнем глюкозы⁶. В 2017 году группа ученых из Калифорнийского университета (США) предположила, что состав микробиоты кишечника может стимулировать развитие рассеянного склероза. Проанализировав состав кишечной микробиоты у здоровых людей и пациентов с рассеянным склерозом, они обнаружили, что количество *Acinetobacter* и *Akkermansia*, было повышено в четыре раза у людей с рассеянным склерозом, по сравнению с контрольной группой⁷.

Рекомендации:

При выявлении в фекальных образцах *Acinetobacter spp.* в титре, превышающем **10⁶ копий/мл**, рекомендуется проведение бактериологического исследования кала с последующим анализом чувствительности к антибиотикам.

1. Shiga Toxin 2-Producing *Acinetobacter haemolyticus* Associated with a Case of Bloody Diarrhea.
2. Rice L. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1079-1081. doi:10.1086/533452
3. Tang M, Poles J, Leung J et al. Inferred metagenomic comparison of mucosal and fecal microbiota from individuals undergoing routine screening colonoscopy reveals similar differences observed during active inflammation. *Gut Microbes.* 2015;6(1):48-56. doi:10.1080/19490976.2014.1000080.
4. Dominguez-Bello M, Costello E, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107(26):11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107.

5. Ye L, Mueller O, Bagwell J, Bagnat M, Liddle R, Rawls J. High fat diet induces microbiota-dependent silencing of enteroendocrine cells. *Elife.* 2019;8. doi:10.7554/elife.48479.
6. Bassols J, Serino M, Carreras-Badosa G et al. Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiome. *Pediatr Res.* 2016;80(6):777-784. doi:10.1038/pr.2016.155.
7. Cekanaviciute E, Yoo B, Runia T et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017;114(40):10713-10718. doi:10.1073/pnas.1711235114

Prevotella spp.

Род *Prevotella* – анаэробные грамотрицательные бактерии, относящиеся к типу *Bacteroidetes*. Среди представителей рода *Prevotella* преобладают комменсальные бактерии, колонизирующие слизистые оболочки. Род *Prevotella* spp. является одним из наиболее важных участников микробиоты кишечника²

Считается, что значительное влияние на содержание бактерий рода *Prevotella* оказывает характер питания. Преобладание в диете растительной пищи (особенно клетчатки и углеводов) способствует их усиленному росту.

Однако повышение содержания бактерий рода *Prevotella* в толстом кишечнике может свидетельствовать и о развитии патологических состояний. В частности, у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечено сочетание повышенного количества бактерий рода *Prevotella* (в частности, *Prevotella copri* и *Prevotella stercorea*), снижения представленности бактерий рода *Bacteroides*³⁻⁵ с хронической воспалительной реакцией в кишечнике, дисфункцией слизистой оболочки и системным воспалением⁶⁻⁷. Имеются единичные сообщения о связи *Prevotella* spp. с риском развития метаболического синдрома. Так, повышенное содержание *Prevotella* коррелировало с резистентностью к инсулину в группе пациентов без диабета⁸, а также выявлялось у пациентов с ожирением⁹⁻¹⁰.

Высокие титры *Prevotella* были выявлены при таких патологических состояниях, как гипертония¹² и неалкогольная болезнь печени¹³⁻¹⁴. Важным отличием представителей рода *Prevotella* от строго комменсальных бактерий являются характерные для них провоспалительные свойства. Метаболиты, продуцируемые бактериями рода *Prevotella*, стимулируют выработку провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-6 и CCL20) эпителиальными клетками, что в свою очередь приводит к активации нейтрофилов и Т-хелперов (Th17).

Некоторые штаммы *Prevotella* могут быть клинически важными патобионтами, способствующими развитию хронического воспаления слизистой оболочки кишечника¹. Описанные особенности указывают на необходимость оценки представленности рода *Prevotella* при анализе состояния микробиоты кишечника.



Prevotella spp.

1. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease. Jeppe Madura Larsen.
2. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR et al Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011.
3. Lozupone C.A., Li M, Campbell T.B., Flores S.C., Linderman D, Gebert M.J. et al Alterations in the gut microbiota associated with HIV – 1 infection. Cell Host Microbe 2013.
4. Ling Z, Jin C, Xie T, Cheng Y, Li L, Wu N. Alterations in the fecal microbiota of patients with HIV – 1 infection: an observational study in a Chinese population. Sci Rep 2016.
5. Yang L, Poles M.A., Fisch G.S., Ma Y, Nossa C, Phelan J.A. et al HIV – induced immunosuppression is associated with colonization of the proximal gut by environmental bacteria. AIDS 2016.
6. Dillon S.M., Lee E.J., Kotter C.V., Austin G.L., Dong Z, Hecht D.K. et al An altered intestinal mucosal microbiome in HIV – 1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. Mucosal Immunol 2014.
7. Dillon S.M., Lee E.J., Kotter C.V., Austin G.L., Gianella S, Siewe B et al Gut dendritic cell activation links an altered colonic microbiome to mucosal and systemic T-cell activation in untreated HIV – 1 infection. Mucosal Immunol 2016.
8. Pedersen H.K., Gudmundsdottir V, Nielsen H.B., Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BAH et al Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. Nature 2016.

9. Moreno – Indias I, Sánchez – Alcoholado L, García – Fuentes E, Cardona F, Queipo – Ortuño M.I., Tinahones F.J. Insulin resistance is associated with specific gut microbiota in appendix samples from morbidly obese patients. Am J Transl Res 2016.
10. Zhu L, Baker S.S., Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker R.D. et al Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. Hepatology 2013.
11. Hu H – J, Park S – G, Jang H.B., Choi M – G, Park K – H, Kang J.H. et al Obesity alters the microbial community profile in Korean adolescents. PLoS One 2015.
12. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. Microbiome 2017.
13. Michail S, Lin M, Frey M.R., Fanter R, Paliy O, Hilbush B et al Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. FEMS Microbiol Ecol 2015.
14. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S et al Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature 2015.

Eubacterium rectale

Род Eubacterium – грамположительные облигатные анаэробы, относящиеся к типу Firmicutes.

Продуктом жизнедеятельности представителей рода Eubacterium являются органические кислоты (масляная, уксусная, молочная или муравьиная), образующиеся в процессе сбраживания углеводов и пищевых волокон. Большинство микроорганизмов рода Eubacterium производят также газообразный водород.

Представитель рода – **Eubacterium rectale** – относится к основным бутират-продуцирующим микроорганизмам толстого кишечника. Образующийся в кишечнике бутират, одна из трех основных короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), является предпочтительным источником энергии для колоноцитов, оказывает защитное действие, препятствуя развитию воспалительных процессов^{4,5}. **E. rectale** это один из наиболее распространенных видов бактерий, обнаруживаемых в фекалиях человека¹⁻³.

Общее уменьшение популяции Firmicutes и, в частности, снижение численности E. rectale характерно для воспалительных заболеваний кишечника, в частности, отмечается при неспецифическом язвенном колите^{6,7}.

Сниженное количество Eubacterium rectale может сочетаться со снижением общего биоразнообразия микробной флоры.

Увеличение количества Eubacterium rectale относительно нормальных значений может наблюдаться при избыточном поступлении углеводов с пищей, развитии инсулинорезистентности (при диабете 2-ого типа и ожирении).



Eubacterium rectale

Рекомендации при выявлении изменений в количестве *Eubacterium rectale* относительно референсных значений:

1. При клинически значимом снижении количества *Eubacterium rectale* (до уровня 10^6 КОЕ/мл и менее) и наличии клинической симптоматики может быть назначено проведение дополнительных инструментальных исследований для подтверждения/исключения воспалительных заболеваний кишечника.

2. Высокие титры *Eubacterium rectale* (10^{11} КОЕ/мл и более) являются основанием для назначения лабораторных исследований уровня гормонов, уровней глюкозы и гликированного гемоглобина, биохимического исследования крови и мочи, проведения тестов для оценки инсулинорезистентности.

1. Aminov, R. I., Walker, A. W., Duncan, S. H., Harmsen, H. J. M., Welling, G. W. & Flint, H. J. (2006;). Molecular diversity, cultivation, and improved FISH detection of a dominant group of human gut bacteria related to *Roseburia* and *Eubacterium rectale*. *Appl Environ Microbiol* 72, 6371–6376.

2. Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E. & Relman, D. A. (2005;). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 308, 1635–1638.

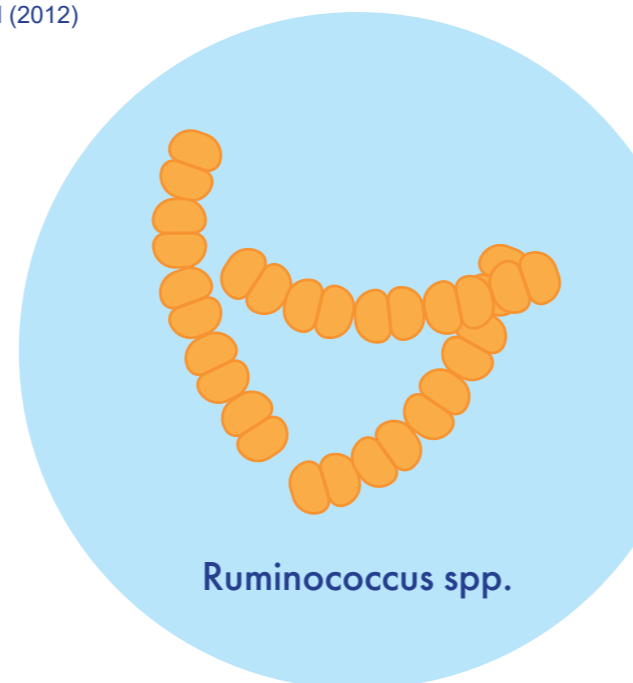
3. Hold, G. L., Pryde, S. E., Russell, V. J., Furrer, E. & Flint, H. J. (2002;). Assessment of microbial diversity in human colonic samples by 16S rDNA sequence analysis. *FEMS Microbiol Ecol* 39, 33–39.

4. Avivi-Green, C., Polak-Charcon, S., Madar, Z. & Schwartz, B. (2000;). Apoptosis cascade proteins are regulated in vivo by high intracolonic butyrate concentration: correlation with colon cancer inhibition. *Oncol Res* 12, 83–95.

5. Pryde, S. E., Duncan, S. H., Hold, G. L., Stewart, C. S. & Flint, H. J. (2002;). The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett* 217, 133–139.

6. Knoll R.L., Forslund K, Kultima J.R., Meyer C.U., Kullmer U, Sunagawa S, et al. Gut microbiota differs between children with inflammatory bowel disease and healthy siblings in taxonomic and functional composition: a metagenomic analysis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2017) 312:G327–39. doi:10.1152/ajpgi.00293.2016.

7. Vermeiren J, Van den Abbeele P, Laukens D, Vigsnaes L.K., De Vos M, Boon N, et al. Decreased colonization of fecal *Clostridium coccoides*/*Eubacterium rectale* species from ulcerative colitis patients in an in vitro dynamic gut model with mucin environment. *FEMS Microbiol Ecol* (2012)



Ruminococcus spp.

Ruminococcus spp. – анаэробные, грамположительные микроорганизмы, род бактерий, относящийся к классу Clostridia.

Содержатся в значительных количествах в кишечной микробиоте человека. К типичным представителям относится **R. flavefaciens**.

Некоторые исследования показывают, что такие представители рода, как *R. albus*, *R. callidus* и *R. bromii* менее распространены у людей с воспалительным заболеванием кишечника⁴.

R. callidus – его содержание в кишечнике человека относительно низкое по сравнению с другими представителями рода (например, *R. bromii*)⁸, хотя *R. callidus* постоянно присутствует в кишечнике здорового человека, и значительное его количество снижено у пациентов с болезнью Крона⁹. Это может свидетельствовать о возможной роли *R. callidus* в поддержании здоровой среды кишечника человека.

R. torques – является бутиратпродуцентом. Его количество снижено при болезни Крона.

R. bromii – представитель микробиоты кишечника, обнаруживаемой у большинства людей¹⁰. Предположительно является одним из ключевых микроорганизмов в кишечнике человека за его способность разлагать устойчивые крахмалы, присутствующие в рационе человека, и обеспечивать перекрестное кормление других бактерий.

Повышение численности **R. gnavus** наблюдается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника¹. В частности, у пациентов с болезнью Крона при обострении было обнаружено, что *R. gnavus* продуцирует полисахаридную молекулу, обладающую провоспалительным действием и индуцирующую синтез воспалительных цитокинов, таких как TNFα².

Литературные данные свидетельствуют о связи *R. gnavus* с различными заболеваниями, в том числе дивертикулитом⁵. Воспалительные процессы в ЖКТ, сопровождаемые повышенным количеством *R. gnavus*, могут быть причиной развития спондилоартрита, септического артрит^{6,7}. В некоторых исследованиях сообщается об ассоциации развития респираторной аллергии у детей с присутствием *R. gnavus* в фекальных образцах³.

Рекомендации:

При клинически значимом изменении количества **Ruminococcus spp.** и наличии сопутствующей клинической симптоматики возможно рекомендовать проведение дополнительных инструментальных исследований для исключения воспалительных заболеваний кишечника.

1. Hall A.B., Yassour M, Sauk J, Garner A, Jiang X, Arthur T, Lagoudas G.K., Vatanen T, Fornelos N, Wilson R, Bertha M, Cohen M, Garber J, Khalili H, Gevers D, Ananthakrishnan A.N., Kugathasan S, Lander E.S., Blainey P, Vlamakis H, Xavier R.J., Huttenhower C. A novel Ruminococcus gnavus clade enriched in inflammatory bowel disease patients.

2. Ruminococcus gnavus, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. Henke M.T., Kenny D.J., Cassilly C.D., Vlamakis H, Xavier R.J., Clardy J.

3. Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of Ruminococcus gnavus Associates With Allergic Diseases in Infants. Chua H.H., Chou H.C., Tung Y.L., Chiang B.L., Liao C.C., Liu H.H., Ni Y.H.

4. j Nagao-Kitamoto H, Kamada N (February 2017). «Host-microbial Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease». Immune Network. 17 (1): 1–12. doi:10.4110/in.2017.17.1.

5. Hansen et al., 2013.

6. Titécat et al. 2014.

7. Vereecke and Elewaut, 2017.

8. Eckburg et al., 2005; Lay et al., 2005.

9. Kang et al., 2010.

10. Qin et al. al., 2010

1. Barcenilla, S.E. Pryde, J.C. Martin, S.H. Duncan, C.S. Stewart, C. Henderson, H.J. Flint, Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut, Appl. Environ. Microbiol. 66 (2000) 1654e1661.

2. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A.

3. Gut Microbiome Function Predicts Response to Anti-integrin Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. Ananthakrishnan A.N., Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber J.J., Stevens B.W., Cleland T, Xavier R.J.

4. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi M.C., Bertelli S, Garbossa S, Anselmetti S, Scarone S, Pontiroli A.E., Morace G, Borghi E.

5. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. Morita C, Tsuji H, Hata T, Gondo M, Takakura S, Kawai K, Yoshihara K, Ogata K, Nomoto K, Miyazaki K, Sudo N PLoS One. 2015;

6. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. Mack I, Cuntz U, Grämer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwiertz A, Zimmermann K, Zipfel S, Enck P, Penders J Sci Rep. 2016 May 27

Roseburia inulinivorans

Roseburia inulinivorans – грамположительная анаэробная бактерия, представитель типа Firmicutes. Относится к комменсалам толстого кишечника человека и является одним из основных продуцентов бутирата¹.

Снижение численности R. Inulinivorans связывают с развитием различных патологических состояний - синдрома раздраженной толстой кишки (СРК), воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), ожирения, сахарного диабета II типа, аллергии. Низкий уровень R. Inulinivorans в фекальных образцах может указывать на наличие патологии желчевыводящих путей (камнеобразование в желчном пузыре). Снижение относительной численности бактерий рода Roseburia (наряду с Ruminococcus и Clostridium) отмечается при пищевых расстройствах, в частности, при нервной анорексии⁴⁻⁶.

Согласно данным литературы, оценка количества R. Inulinivorans в фекальных образцах может представлять интерес для прогноза заболевания при болезни Крона. Так наиболее значимое снижение титра Roseburia inulinivorans отмечалось у пациентов с высокими значениями С-реактивного белка (СРБ) в крови, тогда как у пациентов с отрицательным показателем на СРБ таких изменений выявлено не было².

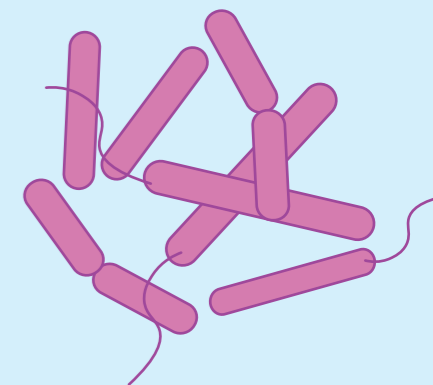
Кроме того, в фекальных образцах пациентов, достигших ремиссии на 14 неделе (в сравнении с пациентами с ремиссией на 30 и 54 неделе), Roseburia inulinivorans (наряду с Burkholderiales) была выявлена в больших титрах. Таким образом, траектория ранних изменений микро-

биома может быть использована как маркер ответа на лечение ВЗК, в частности, болезни Крона³.

Необходимо отметить, что при воспалительных заболеваниях кишечника изменения в численности Roseburia inulinivorans наблюдаются параллельно со снижением других бутират-продуцирующих представителей микробиоты кишечника (таких как Blautia faecis, Ruminococcus torques, Clostridium lavalense, Bacteroides iformis и Faecalibacterium prausnitzii).

Рекомендации при выявлении изменений в количестве Roseburia inulinivorans относительно референсных значений:

При клинически значимом изменении количества Roseburia inulinivorans и наличии сопутствующей клинической симптоматики возможно рекомендовать проведение дополнительных инструментальных исследований для исключения воспалительных заболеваний кишечника.



Roseburia inulinivorans

Blautia spp.

Blautia spp. – анаэробные, грамположительные микроорганизмы, относящиеся к классу Clostridia, широко распространены в кишечнике человека. Бактерии рода *Blautia* входят в филогенетическое ядро микробиоценоза кишечника, продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат).



Blautia spp.

Представители рода *Blautia* могут оказывать защитное действие при внедрении патогенов.

Так было показано, что *Blautia obeum* снижает колонизацию и экспрессию генов вирулентности *V. cholerae*, ускоряя таким образом восстановление после диареи¹. Показана также корреляция между увеличением численности *Blautia* spp. и снижением смертности от болезни трансплантат против хозяина после аллогенной трансплантации крови/костного мозга², что обусловлено, по-видимому, противовоспалительным действием некоторых видов *Blautia*.

Изменения в количественном содержании бактерий рода *Blautia* могут отмечаться при метаболических нарушениях. В частности, обсуждается роль представителей этого рода в механизмах, опосредующих формирование инсулинорезистентности и развитие сахарного диабета 2-ого типа^{3,4}. В то же время, данные о характере изменений микробиома у лиц с ожирением, зачастую противоречивы. Так, в ряде исследований сообщается о повышенном содержании представителей рода *Blautia* spp. у лиц с ожирением⁴, в то время как другие авторы отмечают снижение количества *Blautia* spp. при наличии избыточного веса⁵.

1. Ansel Hsiao, Jun Zhu. Pathogenicity and virulence regulation of *Vibrio cholerae* at the interface of host-gut microbiome interactions. *Virulence*. 2020 Dec;11(1):1582-1599. doi: 10.1080/21505594.2020.1845039.

2. Jenq R.R., Taur Y, Devlin S.M., Ponce D.M., Goldberg J.D., Ahr K.F., Littmann E.R., Ling L, Gobourne A.C., Miller L.C., Docampo M.D., Peled J.U., Arpaia N, Cross J.R., Peets T.K., Lumish M.A., Shono Y, Dudakov J.A., Poeck H, Hanash A.M., Barker J.N., Perales M-A, Giral S.A., Pamer E.G., van den Brink MRM. Intestinal *Blautia* Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Aug; 21(8):1373-83. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.04.016.

3. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance B.A., Verchere C.B., van Raalte D.H.,

Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020 Oct 16;11:571731. doi: 10.3389/fimmu.2020.571731.

4. Pedersen H.K., Gudmundsdottir V, Nielsen H.B., Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen B.A., et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature* (2016) 535(7612):376–81. doi: 10.1038/nature18646.

5. Yuan X, Chen R, Zhang Y, Lin X, Yang X, McCormick K.L. Gut Microbiota of Chinese Obese Children and Adolescents With and Without Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 19;12:636272. doi: 10.3389/fendo.2021.636272.

Метанобактерии относятся к анаэробным прокариотам из домена Археи; являются метаногенами, то есть утилизируют простые неорганические соединения до метана¹⁻².

Methanobrevibacter smithii и Methanosphaera stadtmanae

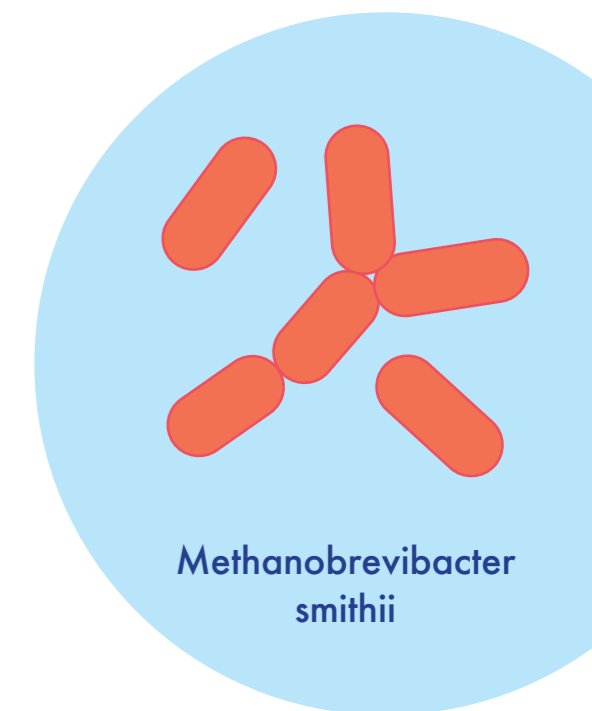
Methanobrevibacter smithii – основной представитель метанобразующих бактерий кишечника, утилизирует водород и углекислый газ с образованием метана, что стимулирует процесс ферментации пищи сахаролитическими бактериями.

Повышение содержания в кишечнике *Methanobrevibacter smithii* наблюдается при избыточной массе тела и ожирении⁷⁻⁸ и связано с риском развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-ого типа. Недостаточное содержание *M. smithii* может способствовать активации процессов брожения и гниения в кишечнике.

Характерным для воспалительных заболеваний кишечника является снижение количества *M. smithii* и увеличение количества *Methanosphaera stadtmanae*. Считается, что наличие на поверхности *M. stadtmanae* специфических участков стимулирует запуск реакций местного иммунитета и синтез провоспалительных цитокинов, что и обуславливает развитие воспаления³⁻⁶. При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Methanosphaera stadtmanae* в количестве, превышающем 10^6 копий/мл.

Рекомендации:

При обнаружении *Methanosphaera stadtmanae* в титре, превышающем 10^6 КОЕ/мл, следует обратить внимание на представленность других микроорганизмов, играющих роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (патогенные и условно-патогенные грамотрицательные бактерии). При наличии сопутствующей клинической симптоматики может быть рекомендовано проведение колоноскопии.



Methanobrevibacter smithii

1. Goodrich J.K., Waters J.L., Poole A.C., Sutter J.L., Koren O, Blekhman R, Beaumont M, Van Treuren W, Knight R, Bell J.T., Spector T.D., Clark A.G., Ley R.E. (2014) Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 159:789–799. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>

2. Chaudhary P.P., Sirohi S.K., Saxena J (2012) Diversity analysis of methanogens in rumen of *Bubalus bubalis* by 16S ribotyping and sequence analysis. *Gene* 493:13–17. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.11.041>

3. Lecours P.B., Marsolais D, Cormier Y, Berberi M, Haché C, Bourdages R, Duchaine C (2014) Increased prevalence of *Methanospiraeta* in inflammatory bowel diseases. *PLoS One* 9:e87734. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087734>

4. Pimentel M, Gunsalus R.P., Rao S.S., Zhang H (2012) Methanogens in human health and disease. *Am J Gastroenterol Suppl* 1:28–33. <https://doi.org/10.1038/ajgsup.2012.6>

5. Pimentel M, Mayer A.G., Park S, Chow E.J., Hasan A, Kong Y (2003) Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci* 48:86–92. <https://doi.org/10.1023/A:1021738515885>

6. Lais-Lecours P, Marsolais D, Cormier Y, Berberi M, Hache C, et al. (2014) Increased Prevalence of *Methanospiraeta* in Inflammatory Bowel Diseases. *PLOS ONE* 9: e87734.

7. Mathur R, Goyal D, Kim G, Barlow G.M., Chua K.S., Pimentel M. Methane-producing human subjects have higher serum glucose levels during oral glucose challenge than non-methane producers: a pilot study of the effects of enteric methanogens on glycemic regulation. *Research Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;2:1-5.

8. Cesario V, Di Rienzo T.A., Campanale M, et al. Methane intestinal production and poor metabolic control in type I diabetes complicated by autonomic neuropathy. *Minerva Endocrinol*. 2014;39:201-207.

Armougom F., Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One*. 2009 Sep 23;4(9):e7125. doi: 10.1371/journal.pone.0007125.



Parvimonas micra

Parvimonas micra относится к грамположительным облигатным анаэробным бактериям, является комменсалом полости рта и желудочно-кишечного тракта человека.

При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Parvimonas micra* в количестве, превышающем 10^4 копий/мл.

В современной литературе большое внимание уделяется роли *Parvimonas micra* в патогенезе колоректального рака. Считается, что *P. micra* может быть отнесен к группе микроорганизмов, ассоциированных с канцерогенезом (CRC-

enriched species – *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella intermedia*, *Alistipes finegoldii*), а его обнаружение в фекальных образцах должно рассматриваться как один из ранних маркеров канцерогенеза в толстом кишечнике^{1,2,3,4,5}.

Рекомендации при выявлении *Parvimonas micra* в фекальных образцах в титрах, превышающих 10^4 КОЕ/мл:

Рекомендовано дополнительное инструментальное обследование для исключения новообразований кишечника.

1. Ansel Hsiao, Jun Zhu. Pathogenicity and 1. Drewes J.L., White J.R., Dejea C.M., Fathi P, Iyadorai T, Vadivelu J, Roslani A.C., Wick E.C., Mongodin E.F., Loke M.F., Thulasi K, Gan H.M., Goh K.L., Chong H.Y., Kumar S, Wanyiri J.W., Sears C.L. 2017. High-resolution bacterial 16S rRNA gene profile meta-analysis and biofilm status reveal common colorectal cancer consortia. *NPJ Biofilms Microbiomes* 3:34. <https://doi.org/10.1038/s41522-017-0040-3>.

2. Purcell R.V., Visnovska M, Biggs P.J., Schmeier S, Frizelle F.A. 2017. Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Sci Rep* 7:11590. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11237-6>.

3. Feng Q, Liang S.S., Jia H.J., Stadlmayr A, Tang L.Q., Lan Z, Zhang D.Y., Xia H.H., Xu X.Y., Jie Z.Y., et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun*. 2015;6

4. Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Qin H. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol*. 2015;6:20.

5. Yu J, Feng Q, Wong S.H., Zhang D, Yi Liang Q, Qin Y, Tang L, Zhao H, Stenvang J, Li Y. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*. 2015; gutjnl-2015-309800

6. Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Purcell R.V., Visnovska M, Biggs P.J., Schmeier S, Frizelle F.A.

Fusobacterium nucleatum

Род *Fusobacterium* (группа неспорообразующих, анаэробных грамотрицательных бактерий) являются частью нормальной микробиоты полости рта и кишечника человека. *Fusobacterium nucleatum* может стать причиной оппортунистической инфекции.

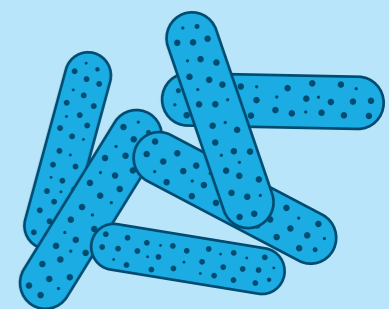
При исследовании фекальных образцов клинически значимым является обнаружение *Fusobacterium nucleatum* в количестве, превышающем 10^4 копий/мл.

Увеличение численности *Fusobacterium nucleatum* связывают с развитием патологии ЖКТ, в частности, с воспалительными заболеваниями кишечника (Болезнь Крона, язвенный колит)^{1,2,3}. Кроме того, провоспалительное микроокружение, создаваемое *F. nucleatum* за счёт активации транскрипционного фактора NF- κ B и запуска сигнального пути Wnt, благоприятствует развитию неопластических процессов в толстом кишечнике.

Согласно современным исследованиям, усиленный рост *Fusobacterium nucleatum* значительно коррелирует с развитием колоректального рака (CRC)⁴, а повышенное содержание *F. nucleatum* в просветной флоре (фекальных образцах) может являться ранним маркером канцерогенеза. С использованием методов молекулярной биологии было подтверждено наличие ДНК *F. nucleatum* в малигнизированных участках кишечного эпителия⁵⁻¹²⁻¹⁴. Так же наблюдалась связь присутствия ДНК *F. nucleatum* в биопсийных образцах и фекалиях на разных стадиях прогрессирования колоректального рака, различных подгруппах колоректального рака (например, зубчатой неоплазии) и среди различных групп пациентов^{4,6-8}. Высокое содержание *F. nucleatum* связано с неблагоприятным прогнозом у пациентов, рецидивом рака¹⁰.

Рекомендации при выявлении *Fusobacterium nucleatum* в фекальных образцах в титрах, превышающих 10^4 КОЕ/мл:

1. Дополнительное инструментальное обследование (колоноскопия) для исключения новообразований кишечника.
2. До проведения колоноскопии возможно исследование кала на скрытую кровь (скрининговый тест, неспецифический для колоректального рака), а также оценка наличия антител IgA или IgG против *F. nucleatum* в сыворотке крови (может быть информативно при наличии неопластического процесса в толстом кишечнике)¹¹.



Fusobacterium nucleatum

1. Gevers D et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 15, 382–392 (2014). [PubMed: 24629344]
2. Pascal V et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 66, 813–822 (2017). [PubMed: 28179361]
3. Strauss J et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm. Bowel Dis* 17, 1971–1978 (2011). [PubMed: 21830275]
4. McCoy A.N. et al. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas. *PLOS ONE* 8, e53653 (2013). [PubMed: 23335968]
5. Kostic A.D. et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 22, 292–298 (2012). [PubMed: 22009990]
6. Castellarin M et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 22, 299–306 (2012). [PubMed: 22009989]
7. Feng Q et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat. Commun* 6, 6528 (2015). [PubMed: 25758642]
8. Yu J et al. Invasive *Fusobacterium nucleatum* may play a role in the carcinogenesis of proximal colon cancer through the serrated neoplasia pathway. *Int. J. Cancer* 139, 1318–1326 (2016). [PubMed: 27130618]

9. Guo S et al. A simple and novel fecal biomarker for colorectal cancer: ratio of *Fusobacterium nucleatum* to probiotics populations, based on their antagonistic effect. *Clin. Chem* 64, 1327–1337 (2018). [PubMed: 29914865]
10. Mima K et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut* 65, 1973–1980 (2015). [PubMed: 26311717] This molecular epidemiology study highlights the association of tumoural fusobacterial levels with worse prognosis in colorectal cancer.
11. Wang H-F et al. Evaluation of antibody level against *Fusobacterium nucleatum* in the serological diagnosis of colorectal cancer. *Sci. Rep* 6, 33440 (2016). [PubMed: 27678333]
12. Kostic A.D., Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013; 14:207–15.
13. Rubinstein M.R., Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microb* 2013;14:195–206.
14. Abed J, Emgård J.E., Zamir G, et al. Fap2 mediates *Fusobacterium nucleatum* colorectal adenocarcinoma enrichment by binding to tumor-expressed Gal-GalNAc. *Cell Host Microbe* 2016;20:215–25

Образцы заключения

Колонофлор определение количественного состава микробиоты кишечника

Приборная база: ДТ-96

info@alphalabs.ru www.alphalabs.ru телефон +7 (812) 905-31-76

Альфа
Лаб | НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ
КОМПАНИЯ

Колонофлор

Номер: _____ Ф.И.О.: Образец 1

Возраст: _____

Биоматериал: _____

Приборная база: ДТ-96, стрип 3, 4

Определение количественного
состава микробиоты кишечника

№	Показатель	Результат	Референсное значение
1	Общая бактериальная масса	2*10 ¹²	10 ¹¹ -10 ¹³
2	<i>Lactobacillus</i> spp	9*10 ⁶	10 ⁷ -10 ⁸
3	<i>Bifidobacterium</i> spp	10 ⁹	10 ⁹ -10 ¹⁰
4	<i>Escherichia coli</i>	9*10 ⁶	10 ⁶ -10 ⁸
5	<i>Bacteroides</i> spp	2*10 ¹²	10 ⁹ -10 ¹²
6	<i>Raecalibacterium prausnitzii</i>	8*10 ⁸	10 ⁸ -10 ¹¹
7	<i>Bacteroides thetaomicronn</i>	4*10 ⁸	допустимо любое количество
8	<i>Akkermansia muciniphila</i>	не обнаружено	не более 10 ¹¹
9	<i>Enterococcus</i> spp	не обнаружено	не более 10 ⁹
10	<i>Escherichia coli</i> enteropathogenic	не обнаружено	не более 10 ⁴
11	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	не обнаружено	не более 10 ⁴
12	<i>Klebsiella oxytoca</i>	не обнаружено	не более 10 ⁴
13	<i>Candida</i> spp	не обнаружено	не более 10 ⁴
14	<i>Staphylococcus aureus</i>	не обнаружено	не более 10 ⁴
15	<i>Clostridium difficile</i>	не обнаружено	не обнаружено
16	<i>Clostridium perfringens</i>	не обнаружено	не обнаружено
17	<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	не обнаружено	не более 10 ⁴
18	<i>Citrobacter</i> spp	не обнаружено	не более 10 ⁴
19	<i>Enterobacter</i> spp	6*10 ⁵	не более 10 ⁴
20	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	не обнаружено	не обнаружено
21	<i>Parvimonas micra</i>	не обнаружено	не обнаружено
22	<i>Salmonella</i> spp	не обнаружено	не обнаружено
23	<i>Shigella</i> spp	не обнаружено	не обнаружено

! отклонение от нормы

Страница 1 из 6

Номер: _____ Ф.И.О.: Образец 1

Общая бактериальная масса

Колонофлор

№	Показатель	Результат	Референсное значение
24	Отношение <i>Bacteroides</i> spp и <i>Raecalibacterium prausnitzii</i> (BtR/ Fprai)	2500	0,01-100

! отклонение от нормы

Описание результатов: Избыточное количество *Bacteroides* spp. Выявлены бактерии рода *Enterobacter* в количестве 6*10⁵. Анаэробный дисбаланс (количество бактероидов значительно превышает количество *F.prausnitzii*).

Заключение: Состав микробиоты толстого кишечника указывает на наличие дисбиотических нарушений и повышенный риск воспалительных заболеваний кишечника. Снижение численности бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (масляную, уксусную, пропионовую) снижает устойчивость слизистой кишечника к повреждению, нарушает местный иммунитет кишечника и увеличивает риск воспалительных процессов (таких, как неспецифический язвенный колит, синдром раздражённого кишечника, болезнь Крона). В составе микробиоты определяется избыточный рост условно-патогенной флоры и присутствие патогенных микроорганизмов. Рекомендована консультация гастроэнтеролога.

Дата выполнения исследования: 15.03.2022 16:11:16 Подпись: _____ / _____

Страница 2 из 6

ООО «Альфалаб»

Производство ПЦР тест-систем

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург,

ул. Академика Павлова, 14а

E-mail: info@alphalabs.ru

Телефон: +7 (812) 905-31-76