© Коллектив авторов, 2023
DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-22-26

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА НА БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Г.Н. Тарасова¹, А.Д. Зубова²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²Медико-санитарная часть МВД России по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

Воспалительные заболевания кишечника представляют гетерогенную группу хронических заболеваний, возникающих в результате нарушения процессов взаимодействия иммунной системы слизистой оболочки и комменсальной экосистемы толстой кишки. Ключевая роль микробиоты кишечника в патогенезе язвенного колита, а также определение её как фактора, детерминистически влияющего на статус иммунной активации и тяжесть заболевания, подтверждается многими исследованиями. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что неантибактериальные препараты способны модулировать состав кишечной микробиоты, что в свою очередь может определять эффективность фармакологической терапии и клинический исход. В статье представлен обзор литературы по теме влияния на бактериальное сообщество толстой кишки препаратов, используемых в терапии язвенного колита.

Ключевые слова: обзор, микробиота, язвенный колит.

Для цитирования: Тарасова Г.Н., Зубова А.Д. Влияние терапии язвенного колита на бактериальный профиль микробиоты толстой кишки. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(3):22-26. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-22-26

Контактное лицо: Анна Дмитриевна Зубова, anna-d-zubova@yandex.ru.

IMPACT OF ULCERATIVE COLITIS THERAPY ON THE BACTERIAL PROFILE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA

G.N. Tarasova¹, A.D. Zubova²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

Inflammatory bowel diseases represent a heterogeneous group of chronic diseases occurring as a result of disruption of interaction processes between the mucosal immune system and the colon commensal ecosystem. The key role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of ulcerative colitis, as well as its definition as a deterministic factor influencing the status of immune activation and the severity of the disease, is confirmed in many studies. Accumulating evidence suggests that non-antibacterial drugs are able to modulate the composition of the intestinal microbiota, which in turn may determine the effectiveness of pharmacological therapy and the clinical outcome. The article presents a review of literature on the impact of drugs used in the treatment of ulcerative colitis on the bacterial community of the colon.

Keywords: review, microbiota, ulcerative colitis.

For citation: Tarasova G.N., Zubova A.D. Impact of ulcerative colitis therapy on the bacterial profile of the intestinal microbiota. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(3):22-26. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-22-26

Corresponding author: Anna D. Zubova, anna-d-zubova@yandex.ru.

Современный взгляд на воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — был сформирован в результате последних достижений в области генетики, иммунологии и активного изучения микробиома кишечника. ЯК представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание,

опосредованное скоординированным взаимодействием иммунной системы, генетических и экологических факторов, а также комменсальной экосистемы толстой кишки [1]. Концепция патогенеза ЯК иллюстрирует обусловленные дисбиозом (патологическими изменениями в кишечном микробиоме) дефектные микробные

функции, вызывающие у генетически предрасположенных лиц атипичный иммунный ответ и развитие хронического воспаления [2].

Толстокишечный микробиом формирует сложное и динамичное сообщество простейших, грибов, вирусов и преимущественно бактерий, включающее, по оценкам, более 5 млн уникальных генов и более 100 трлн клеток [3]. Количество бактериальных видов варьируется от 500 до нескольких тысяч. Технология изучения кишечной микробиоты путём секвенирования бактериального гена 16S рибосомальной РНК позволила выяснить, что около 90% представителей относятся к двум основным типам — *Firmicutes* (51%) и *Bacteroidetes* (48%), — а остальные 10% распределены среди *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia* [4, 5].

В настоящее время активно изучается роль кишечной микробиоты в развитии ВЗК, а также дисбиотические вариации бактериального сообщества у пациентов с ЯК. По данным литературы, у таких пациентов в микробиотическом составе наблюдается снижение общего микробного разнообразия и изменение количества определенных бактериальных таксономических единиц по сравнению со здоровыми людьми [6, 7]. При этом отмеченные закономерности являются общими в большинстве исследований: наблюдается снижение количества потенциально защитных *Firmicutes* (особенно *Faecalibacterium prausnitzii*), группы *Ruminococci* и *Clostridium* кластеров IV, XIVa, XVIII, а также увеличение *Proteobacteria* (*Escherichia coli*), *Fusobacteria* (*Fusobacterium varium*) [7, 8].

Х. Х. He et al. (2021) продемонстрировали спектр изменений в бактериальной флоре в зависимости от активности патологического процесса в толстой кишке. Так, у пациентов с рецидивом ЯК количество *Proteobacteria* значительно увеличивалось, а в стадии ремиссии — уменьшалось; *Firmicutes*, напротив, демонстрировали противоположную закономерность. Кроме того, с увеличением тяжести воспаления кишки относительное количество некоторых семейств, таких как *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, а также α -разнообразие кишечных бактерий снижались, в то время как у представителей *Escherichia* и *Shigella* был зафиксирован рост [9]. Поскольку изменения в структуре микробиоты при ЯК могут формироваться как вследствие заболевания, так и после воздействия терапии, вопрос об их причинно-следственной связи остается открытым [10].

Накапливаются данные о том, что измененная кишечная микробиота участвует в инициации воспалительного ответа, индуцируя Т-хелперы (Th) 1, 2, 9, 17 и врожденные лимфоидные клетки для производства провоспалительных цитоки-

нов, таких как интерферон- γ , интерлейкин-17 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [11]. G. J. Britton et al. (2019) охарактеризовали иммунные реакции, индуцированные колонизацией кишечной микробиотой человека, стерильных мышей. На гнотобиотической модели колита они показали, что перенос микробиоты пациентов с ВЗК стерильным мышам по сравнению с микробиотой от здоровых доноров увеличивал количество кишечных клеток Th17 и Th2 и уменьшал количество клеток ROR γ t (RAR-related orphan receptor gamma) и Treg, что опосредовало восприимчивость к колиту у мышей [12].

Анализ исследований последних лет позволяет утверждать, что регуляция воспалительного статуса у пациентов с ЯК имеет связь с изменением структуры бактериального сообщества толстой кишки, а таксономический и функциональный состав кишечного микробиома играет роль в формировании ответа на терапию заболевания [13].

Основными группами препаратов, обладающих терапевтическим потенциалом в лечении ЯК, являются 5-аминосалицилаты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС), иммуномодуляторы и биологические препараты. Их лечебное действие основано на системной иммуномодуляции или воздействии на специфические цитокины в воспалительном каскаде [14]. Обзор недавних исследований показал, что профиль толстокишечной микробиоты может иллюстрировать множество возможных изменений, опосредованных применением этих лекарственных средств.

Производные 5-АСК являются первой линией препаратов для индукции ремиссии и поддерживающей терапии у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести. Модельные доклинические исследования демонстрируют изменения структуры бактериального сообщества толстой кишки при использовании 5-АСК. Так, в работе S.A. Cevallos et al. (2021) у мышей с колитом, вызванным декстрансульфатом натрия (DSS), применение 5-АСК привело к уменьшению проявлений воспалительной реакции и снижению количества *Escherichia coli* [15].

У пациентов с ЯК при приёме месалазина в исследовании L. Dai et al. (2020) отмечено снижение количества представителей родов *Escherichia-Shigella*, *Enterococcus* и *Citrobacter* и увеличение *Megamonas* (*Eubacterium*), *Roseburia*, *Parabacteroides*, *Butyricoccus*. Интересным представляется тот факт, что относительное количество *Bacillus*, *Enterococcus* и *Streptococcus*, сниженное применением 5-АСК, показало значительную положительную корреляцию с оценкой Мейо и течением заболевания, а количество *Butyricoccus*, *Parabacteroides* и *Pseudomonas* увеличивалось под действием месалазина и, напротив, имело отрицательную корреляцию с индек-

сом активности заболевания [16].

Препаратами выбора для пациентов, не отвечающих на терапию 5-АСК, являются ГКС [17]. Данные об их влиянии на бактериальный профиль толстой кишки ограничены и отображены в немногочисленных исследованиях. Так, в экспериментальной работе T. Atherly et al. (2019) продемонстрировано влияние преднизона, пролекарства преднизолона на бактериальную популяцию кишечника у собак. Авторами было отмечено увеличение количества *Bifidobacteria* (*Actinobacteria*), *Streptococci* (*Firmicutes*) и *Faecalibacterium species* (*Firmicutes*) [18]. Интегративный анализ кишечной микробиоты мышей в исследовании J. Zhang et al. (2021) показал снижение относительной численности родов *Eisenbergiella* и *Clostridium XIVb* (относятся к *Firmicutes*) и *Alistipes* (*Bacteroidetes*) после 6-недельного лечения преднизолоном [19].

В крупном исследовании M. Schimer et al. (2018) проводили наблюдение за педиатрическими пациентами с ЯК в течение одного года после начала лечения (терапия проводилась 5-АСК (месалазин) или кортикостероидами (КС), а затем месалазином) и анализировали микробный профиль. Явный сдвиг в таксономическом составе сопровождался изменением активности заболевания и уровня кальпротектина в кале после начала терапии. У пациентов, получавших КС и достигших ремиссии на 4-й неделе, увеличилась численность актиномицетов (но снизилась у пациентов с устойчивым заболеванием), а несколько видов показали значительные различия в их средней численности между этими группами (Wilcoxon, $p < 0,05$): *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Dialister*, *Blautia*, *Ruminococcaceae*, *Eikenella* [20].

Иммуномодуляторы, применяющиеся в лечении ЯК, включают тиопурины (азатиоприн и меркаптопурин), метотрексат и ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А и такролимус) [21]. В исследовании F. Liu et al. (2017) изучалось влияние азатиоприна и меркаптопурина на рост культивированных бактерий, ассоциированных с ВЗК — 15 штаммов 5 видов бактерий (*Campylobacter concisus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*). Согласно полученным данным, оба препарата подавляли рост *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides vulgatus*, азатиоприн показал более высокую эффективность в ингибировании роста *Campylobacter concisus* и *Escherichia coli*, при этом значительного влияния на *Enterococcus faecalis* препараты не оказали [22].

Малочисленные исследования описывают влияние применения метотрексата на бактериальное сообщество толстой кишки. В. Zhou et al. (2018) характеризуют индуцированные метотрексатом изменения в микробиоте мы-

шей в виде снижения α -разнообразия, резко сокращения семейства *Ruminococcaceae* и *Bacteroidetes*, а также увеличение представителей *Lachnospiraceae* [23]. Другое исследование M. P. M. Letertre et al. (2020) на здоровых самцах крыс показало, что лечение низкими дозами метотрексата повышает концентрацию *Firmicutes* по сравнению с *Bacteroidetes*, а высокие дозы увеличивают количество *Peptostreptococcaceae* (*Firmicutes*), *Porphyromonadaceae* (*Bacteroidetes*) и снижают уровни *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus* (*Firmicutes*) и *Bifidobacterium* (*Actinobacteria*) [24].

Ингибиторы кальциневрина — циклоспорин А и такролимус — являются иммунодепрессантами, используемыми в терапии резистентного к стероидам острого тяжелого ЯК [25]. Интересные результаты получены С. O'Reilly et al. (2020), которые оценивали влияние циклоспорина А, инкапсулированного в минисферы, на разнообразие и относительную численность кишечной микробиоты в модели толстой кишки и у здоровых добровольцев. Было установлено, что циклоспорин А не влиял на α - и β -разнообразие фекальной микробиоты как *in vivo* у здоровых людей, который препарат вводили в течение 7 дней, так и в условиях ферментации *ex vivo* [26].

Значительные изменения в микробиоте кишечника мышей под влиянием такролимуса наблюдались в исследовании Z. Zhang et al. (2018). На уровне родов количество *Allobaculum* (*Firmicutes*), *Bacteroides* (*Bacteroidetes*) и *Lactobacillus* (*Firmicutes*) было значительно выше в группе такролимуса по сравнению с контролем. Согласно полученным результатам, только в группе лечения высокими дозами препарата наблюдались значительные изменения в микробиоте кишечника, из чего авторы делают вывод, что такролимус оказывает на неё дозозависимое действие [27].

Применение биологических агентов, включающих ингибиторы провоспалительных цитокинов и антагонисты интегрин, позволило повысить эффективность терапии ЯК у пациентов, резистентных к традиционным терапевтическим подходам. Инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб представляют собой антитела к ФНО- α , тофациитиниб — ингибитор янус-киназ (JAK), ведолизумаб — является антагонистом интегрин [28]. Обзор немногочисленных исследований по теме влияния биологических препаратов на состав кишечной микробиоты показал, что индуцированные изменения бактериального сообщества имеют общие закономерности и существенно не различаются среди биологических агентов. Все они опосредовали уменьшение относительной численности *Escherichia* и *Enterococcus*, а также увеличение представителей родов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs) [29].

В проспективном исследовании G. Seong et al. (2020) в результате 8 недель применения инфликсимаба кишечная микробиота пациентов, ответивших на лечение и имеющих заживление слизистой оболочки, характеризовалась повышенным видовым α - и β -разнообразием и увеличением таксономического состава типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, в частности, представителей *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Blautia* и низкой численностью *Prevotella*. Авторы делают вывод, что состав микробиоты кишечника связан с реакцией на применение анти-ФНО- α и рассматривают потенциал фекальной микробиоты в качестве индикатора ответа на лечение [30]. В исследовании Y. Zhou et al. (2018) у пациентов, ответивших на лечение инфликсимабом, наблюдалось восстановление α -разнообразия кишечной микробиоты и значительное увеличение относительной численности *Clostridiales* по сравнению с группой пациентов, у которых произошел рецидив заболевания [31].

Первичное отсутствие ответа после завершения индукционного периода терапии адалимумом или инфликсимабом у пациентов с ВЗК в исследовании H. Alatawi et al. (2022) характеризовалось снижением биоразнообразия, увеличением условно-патогенной микробиоты и снижением численности бактерий, продуцирующих SCFA (*Anaerostipes*, *Coprococcus*, *Lachnospira*, *Roseburia* и *Ruminococcus*). Биомаркеры, которые были идентифицированы авторами как предикторы отсутствия клинического ответа, включали *Klebsiella*, *Eubacteriaceae*, *Bifidobacterium animalis* и *Muribaculaceae* [32].

Изучение влияния на микробиоту антител, нацеленных на интегрин, проводилось в исследова-

нии A.N. Ananthakrishnan et al. (2017). Значительных дифференциальных изменений в таксонах не отмечено, однако у пациентов с ЯК, не достигших ремиссии при применении ведолизумаба, наблюдалось увеличение *Streptococcus salivarium* [33].

M. Effenberger et al. (2020) предположили, что показатели разнообразия кишечного микробиома функционально не отражают основные метаболические изменения, которые могут свидетельствовать о терапевтическом результате. Авторами было показано, что применение как азатиоприна, так и анти-ФНО агентов у пациентов с ЯК, достигших клинико-эндоскопической ремиссии, сопровождается восстановлением микробного разнообразия кишечника, а также повышенной продукцией бутирата, по сравнению с пациентами без ремиссии [34].

На сегодняшний день формируется понимание микробиома кишечника как влиятельного динамического сообщества и инструктора иммунитета слизистой оболочки, который можно использовать в диагностических и терапевтических целях. Взаимодействие микробиоты кишечника и лекарственных препаратов при ЯК всё ещё остается сложным и открытым вопросом. Обзор литературы по данной теме продемонстрировал многообещающие перспективные направления в изучении опосредованной неантибиотическими препаратами модуляции микробиоты, необходимые для улучшения терапевтических эффектов и клинических результатов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Graham D.B., Xavier R.J. Pathway Paradigms Revealed from the Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Nature*. 2020;578(7796):527-539. doi: 10.1038/s41586-020-2025-2.
- Lane E.R., Zisman T.L., Suskind D.L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *Journal of Inflammation Research*. 2017;10:63-73. doi: 10.2147/JIR.S116088.
- Crouwel F., Buiters H.J., Boer N.K. Gut microbiota-driven drug metabolism in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;15(2):307-315. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa143.
- Mentella M.C., Scaldaferrri F., Pizzoferrato M., Gasbarrini A., Miggiano G.A. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020;12(4):944. doi: 10.3390/nu12040944.
- Sultan S., El-Mowafy M., Elgaml A., Ahmed T., Hassan H., Motawea W. Metabolic Influences of Gut Microbiota Dysbiosis on Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:715506. doi: 10.3389/fphys.2021.715506.
- Ni J., Wu G.D., Albenberg L., Tomov V.T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(10):573-584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.
- Lee M., Chang E.B. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome-Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. 2021;160(2):524-537. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.056.
- Oka A., Sartor B. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65(3): 757-788. doi: 10.1007/s10620-020-06090-z.
- He X.X., Li H.H., Yan P.G., Meng X.C., Chen C.Y., Li K.M. et al. Relationship between clinical features and intestinal microbiota in Chinese patients with ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(28):4722-4737. doi: 10.3748/wjg.v27.i28.4722.
- López R.L., Burgos M.J., Gálvez A., Pulido R.P. The human gastrointestinal tract and oral microbiota in inflammatory bowel disease: a state of the science review. *APMIS*. 2017;125(1):3-10. doi: 10.1111/apm.12609.
- Xu J., Chen N., Wu Z., Song Y., Zhang Y., Wu N., et al. 5-Aminosalicylic Acid Alters the Gut Bacterial Microbiota in Patients With Ulcerative Colitis. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:1274. doi: 10.3389/fmicb.2018.01274.

12. Britton G.J., Contijoch E.J., Mogno I., Vennaro O.H., Llewellyn S.R., Ng R., et al. Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and ROR γ t+ Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice. *Immunity*. 2019;50(1):212-224.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.015.
13. Vila A.V., Collij V., Sanna S., Sinha T., Imhann F., Bourgonje A.R., et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nature*. 2020;11(1):362. doi: 10.1038/s41467-019-14177-z.
14. Seyedian S.S., Nokhostin F., Malamir M.D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life*. 2019;12(2):113-122. doi: 10.25122/jml-2018-0075.
15. Cevallos S.A., Lee J.Y., Velazquez E.M., Foegeding N.J., Shelton C.D., Tiffany C.R., et al. 5-Aminosalicylic Acid Ameliorates Colitis and Checks Dysbiotic Escherichia coli Expansion by Activating PPAR- γ Signaling in the Intestinal Epithelium. *mBio*. 2021;12(1):e03227-20. doi: 10.1128/mBio.03227-20.
16. Dai L., Tang Y., Zhou W., Dang Y., Sun Q., Tang Z., et al. Gut Microbiota and Related Metabolites Were Disturbed in Ulcerative Colitis and Partly Restored After Mesalamine Treatment. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11:620724. doi: 10.3389/fphar.2020.620724.
17. Kucharzik T., Koletzko S., Kannengiesser K., Dignass A. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020;117(33-34):564-574. doi: 10.3238/arztebl.2020.0564.
18. Atherly T., Rossi G., White R., Seo Y.J., Wang C., Ackermann M., et al. Glucocorticoid and dietary effects on mucosal microbiota in canine inflammatory bowel disease. *PLOS One*. 2019;14(12):e0226780. doi: 10.1371/journal.pone.0226780.
19. Zhang J., Feng D., Law H.K., Wu Y., Zhu G.H., Huang W.Y., et al. Integrative Analysis of Gut Microbiota and Fecal Metabolites in Rats after Prednisone Treatment. *Microbiology Spectrum*. 2021;9(3):e0065021. doi: 10.1128/Spectrum.00650-21.
20. Schirmer M., Denson L., Vlamakis H., Franzosa E.A., Thomas S., Gotman N.M., et al. Compositional and Temporal Changes in the Gut Microbiome of Pediatric Ulcerative Colitis Patients Are Linked to Disease Course. *Cell Host & Microbe*. 2018;24(4):600-610.e4. doi: 10.1016/j.chom.2018.09.009.
21. Cai Z., Wang S., Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:765474. doi: 10.3389/fmed.2021.765474.
22. Liu F., Ma R., Riordan S.M., Grimm M.C., Liu L., Wang Y., et al. Azathioprine, Mercaptopurine, and 5-Aminosalicylic Acid Affect the Growth of IBD-Associated Campylobacter Species and Other Enteric Microbes. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:527. doi: 10.3389/fmicb.2017.00527.
23. Zhou B., Xia X., Wang P., Chen S., Yu C., Huang R., et al. Induction and Amelioration of Methotrexate-Induced Gastrointestinal Toxicity are Related to Immune Response and Gut Microbiota. *EBioMedicine*. 2018;33:122-133. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.029.
24. Letertre M.P., Munjoma N., Wolfer K., Pechlivanis A., McDonald J.A., Hardwick R.N., et al. A Two-Way Interaction between Methotrexate and the Gut Microbiota of Male Sprague-Dawley Rats. *Journal of Proteome Research*. 2020;19(8):3326-3339. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00230.
25. Hoffmann P., Wehling C., Krisam J., Pfeiffenberger J., Belling N., Gauss A., et al. Performance of tacrolimus in hospitalized patients with steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(13):1603-1617. doi: 10.3748/wjg.v25.i13.1603.
26. O'Reilly C., O'Sullivan O., Cotter P.D., O'Connor P.M., Shanahan F., Cullen A., et al. Encapsulated cyclosporine does not change the composition of the human microbiota when assessed ex vivo and in vivo. *Journal of Medical Microbiology*. 2020;69(6):854-863. doi: 10.1099/jmm.0.001130.
27. Zhang Z., Liu L., Tang H., Jiao W., Zeng S., Xu Y., et al. Immunosuppressive effect of the gut microbiome altered by high-dose tacrolimus in mice. *American Journal of Transplantation*. 2018;8(7):1646-1656. doi: 10.1111/ajt.14661.
28. Pantavou K., Yiallourou A.I., Piovani D., Evripidou D., Danese S., Peyrin-Biroulet L., et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *United European Gastroenterology Journal*. 2019;7(10):1285-1303. doi: 10.1177/2050640619883566.
29. Estevinho M.M., Rocha C., Correia L., Lago P., Ministro P., Portela F., et al. Features of Fecal and Colon Microbiomes Associate With Responses to Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(5):1054-1069. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.063.
30. Seong G., Kim N., Joung J.G., Kim E.R., Chang D.K., Chun J., et al. Changes in the Intestinal Microbiota of Patients with Inflammatory Bowel Disease with Clinical Remission during an 8-Week Infliximab Infusion Cycle. *Microorganisms*. 2020;8(6):874. doi: 10.3390/microorganisms8060874.
31. Zhou Y., Xu Z. Z., He Y., Yang Y., Liu L., Lin Q., et al. Gut Microbiota Offers Universal Biomarkers across Ethnicity in Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Infliximab Response Prediction. *mSystems*. 2018;3(1):e00188-17. doi: 10.1128/mSystems.00188-17.
32. Alatawi H., Mosli M., Saadah O.I., Annese V., Al-Hindi R., Alatawy M., et al. Attributes of intestinal microbiota composition and their correlation with clinical primary non-response to anti-TNF- α agents in inflammatory bowel disease patients. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2022;22(3):412-426. doi: 10.17305/bjbms.2021.6436.
33. Ananthakrishnan A.N., Luo C., Yajnik V., Khalili H., Garber J.J., Stevens B.W., et al. Gut Microbiome Function Predicts Response to Anti-integrin Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Host & Microbe*. 2017;21(5):603-610.e3. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.010.
34. Effenberger M., Reider S., Waschina S., Bronowski C., Enrich B., Adolph T.E., et al. Microbial Butyrate Synthesis Indicates Therapeutic Efficacy of Azathioprine in IBD Patients. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;15(1):88-98. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa152.

Информация об авторах

Тарасова Галина Николаевна, профессор, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, doctor-gastro@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4054-9180.

Зубова Анна Дмитриевна, врач-терапевт Медико-санитарной части МВД России по Ростовской области, anna-d-zubova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9268-3827.

Information about the authors

Tarasova Galina N., Dr.Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propedeutics, Rostov State Medical University, doctor-gastro@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4054-9180.

Zubova Anna D., Physician, Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Rostov Region, anna-d-zubova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9268-3827.

Получено / Received: 27.05.2023

Принято к печати / Accepted: 07.06.2023