

# Болезнь Крона и адгезивно-инвазивные *Escherichia coli*: патогенетические параллели

И.В.Маев<sup>1</sup>, Д.Н.Андреев<sup>✉1</sup>, Д.В.Ракитина<sup>2</sup>, Ю.П.Байкова<sup>2</sup>, Е.С.Вьючнова<sup>1</sup>, Е.Г.Лебедева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России. 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

Болезнь Крона (БК) – мультисистемное заболевание, характеризующееся гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта. Этиология БК носит комплексный характер. В ее основе лежит иррациональный агрессивный иммунный ответ на компоненты кишечной микробиоты у генетически предрасположенных лиц. В обзорной статье приведены данные о дисбиотических изменениях кишечника, ассоциированных с БК. Обсуждается роль адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* как потенциального фактора, участвующего в процессах развития БК.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, микробиота, дисбиоз, *Escherichia coli*, адгезивно-инвазивные *Escherichia coli*.

✉dna-mit8@mail.ru

**Для цитирования:** Маев И.В., Андреев Д.Н., Ракитина Д.В. и др. Болезнь Крона и адгезивно-инвазивные *Escherichia coli*: патогенетические параллели. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 40–43.

## Crohn's disease and the adhesive-invasive *Escherichia coli*: pathogenetic parallels

I.V.Maev<sup>1</sup>, D.N.Andreev<sup>✉1</sup>, D.V.Rakitina<sup>2</sup>, Yu.P.Baikova<sup>2</sup>, E.S.Viuchnova<sup>1</sup>, E.G.Lebedeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow State Medical Stomatological University named by A.I.Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>2</sup>Institute of Physico-Chemical Medicine of Russia. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Malaya Pirogovskaya, d. 1a

Crohn's disease (CD) is a multisystem disease characterized by transmural granulomatous inflammation with segmental lesion of any part of the gastrointestinal tract. Its etiology is complex and based on an irrational aggressive immune response to the components of the gut microbiota in genetically predisposed individuals. In this review the article presents data on changes in bowel dysbiotic associated with CD. The role of the adhesive and invasive *Escherichia coli* as a potential factor involved in the development of CD.

**Key words:** Crohn's disease, microbiota, dysbiosis, *Escherichia coli*, adhesive-invasive *Escherichia coli*.

✉dna-mit8@mail.ru

**For citation:** Maev I.V., Andreev D.N., Rakitina D.V. et al. Crohn's disease and the adhesive-invasive *Escherichia coli*: pathogenetic parallels. Consilium Medicum. 2015; 17 (12): 40–43.

### Введение

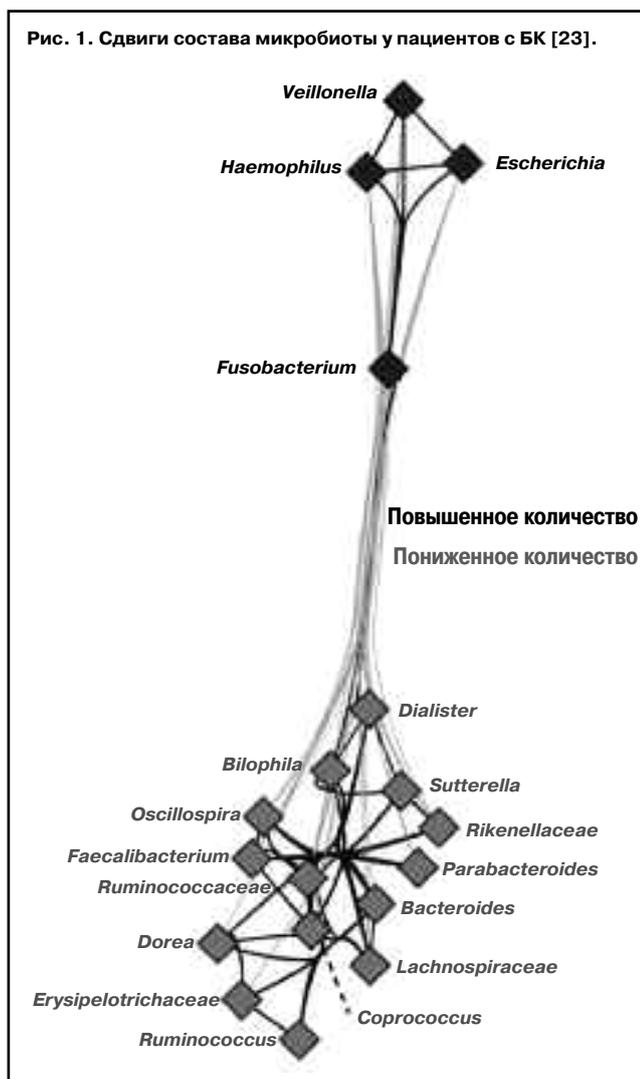
Болезнь Крона (БК) – мультисистемное заболевание, характеризующееся гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Преимущественной локализацией патологического процесса при БК является дистальный отдел тонкой кишки и проксимальный отдел толстой кишки, однако заболевание может манифестировать с поражения верхних отделов ЖКТ [1–3]. Согласно эпидемиологическим исследованиям заболеваемость и распространенность БК характеризуется перманентной тенденцией к росту во многих регионах мира [4, 5]. В развитых странах Европы и Северной Америки распространенность заболевания в среднем составляет от 150 до 250 больных на 100 тыс. населения [4–6]. В свою очередь заболеваемость БК составляет от 3,1 до 14,6 случая на 100 тыс. населения в год [7]. Ввиду того, что ни терапевтические методы лечения, ни хирургические не могут полностью излечить от БК, главной целью лечения являются индукция и поддержание ремиссии [1]. При этом средства консервативной терапии, применяющиеся в современной клинической практике (глюкокортикостероиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты, иммуносупрессоры), позволяют обеспечить достижение стойкой ремиссии лишь менее чем в 50% случаев [8, 9]. Безусловно, это определяется неполным раскрытием всех этиопатогенетических механизмов, задействованных в генезе данной патологии. Действительно, несмотря на почти вековой период изучения БК, этиология заболевания остается достоверно неизвестной. Согласно наиболее распространенной гипотезе считается, что этиология заболевания носит комплексный характер и в основе ее лежит иррациональный агрессивный иммунный ответ на компоненты кишечной микробиоты у генетически предрасположенных лиц [10–12].

### Роль дисбиоза в генезе БК

Влияние состава микробиоты кишечника на процессы индукции воспаления в нем было показано на модельных организмах [13, 14]. Первые свидетельства такого явления у людей были получены в клинических работах, показавших, что разнообразие флоры фекалий было связано с тенденцией к улучшению симптоматики БК и что экспонирование терминальных отделов подвздошной кишки к содержимому просвета (как результат операции) приводило к усилению воспаления [15, 16]. Причиной индукции воспаления при БК может быть отсутствие толерантности к антигенам, присутствующим в нормальной микрофлоре [17]. К настоящему времени известно, что пациенты с БК имеют существенные отклонения микробиома кишечника, проявляющиеся дисбиозом [18, 19]. Данные изменения характеризуются снижением количества большинства условно положительных видов бактерий (*Firmicutes* и *Bacteroidetes*) и повышением микроорганизмов, обладающих патогенным потенциалом (*Enterobacteriaceae*) [20–22]. Подобные ассоциации также были выявлены в крупном исследовании при педиатрической форме БК с повышением в составе кишечной микрофлоры семейств *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* и *Fusobacteriaceae* (рис. 1) [23]. При этом общий состав микробиоты у пациентов с БК характеризуется снижением разнообразия [19].

Стоит отметить, что к настоящему времени достоверно неизвестно, являются ли дисбиотические изменения предшественниками БК или следствием воспалительного процесса, однако существуют достоверные данные, что триггерами данных изменений могут являться средовые факторы, в том числе факторы образа жизни пациента [24]. К таким факторам относятся табакокурение, «западный» тип диеты (большое количество жиров и сахара в рационе

Рис. 1. Сдвиги состава микробиоты у пациентов с БК [23].



в сочетании с низким количеством пищевых волокон), а также антибиотикотерапия [24–26].

### Адгезивно-инвазивные *Escherichia coli* и БК

Поиск организмов, инициирующих БК, базируется на постулатах Коха и до сих пор не привел к однозначной идентификации патогена. В согласии с концепцией о мультифакторной причине воспалительных заболеваний кишечника следует применить модифицированный постулат Коха, принимая во внимание возможную генетическую предрасположенность хозяина. Накопленные на сегодня данные подтверждают предположение, что у ряда пациентов с БК имеются нарушения компонентов врожденного иммунитета. Так, в полногеномных ассоциативных исследованиях были выявлены ассоциации БК с мутациями генов, регулирующих процессы врожденного иммунитета, включая рекогницию бактериального паттерна и аутофагию (NOD2/CARD15, ATG16L1 и IRGM) [27–29].

Ген NOD2/CARD15 кодирует цитозольный белок NOD2, который является внутриклеточным паттерн-распознающим рецептором, связывающим мурамил-дипептид (МДП) – компонент бактериального пептидогликана стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий [30, 31]. Мутации гена NOD2/CARD15 затрагивают регион рекогниции МДП, нарушая привязку МДП к белку NOD2 [30, 32]. И хотя к настоящему времени отсутствует общепринятая модель, объясняющая ассоциацию мутаций гена NOD2/CARD15 с развитием БК, большинство специалистов сходятся во мнении, что именно это нарушение определяет иррациональную активацию иммунного ответа на компоненты кишечной микробиоты [28, 29, 33, 34]. Поми-

мо этого, с риском развития БК ассоциированы мутации генов ATG16L1 и IRGM, регулирующих процесс аутофагии – селективной утилизации микроорганизмов в лизосомах клетки [34–36]. Несостоятельность процесса аутофагии может снижать клиренс ряда бактерий, обладающих патогенными свойствами. Ввиду этого в настоящий момент активно исследуется взаимосвязь БК с возможными каузативными инфекционными агентами, в частности адгезивно-инвазивными *Escherichia coli* (АИЕС) [37, 38].

*E. coli* – наиболее изучаемый за последние 15 лет в контексте этиологии БК микроорганизм [37, 38]. У 36,7% пациентов с БК содержание *E. coli* в микробиоте подвздошной кишки сильно превышает 1% (у здоровых лиц это наблюдается в 6,2% случаев) [39]. Более того, повышенные уровни anti-*E. coli* OmpC-антител наблюдаются у 55% пациентов с БК и лишь у 5% здоровых лиц [40, 41]. При этом уровень anti-*E. coli* OmpC-антител нередко коррелирует с тяжестью заболевания [40].

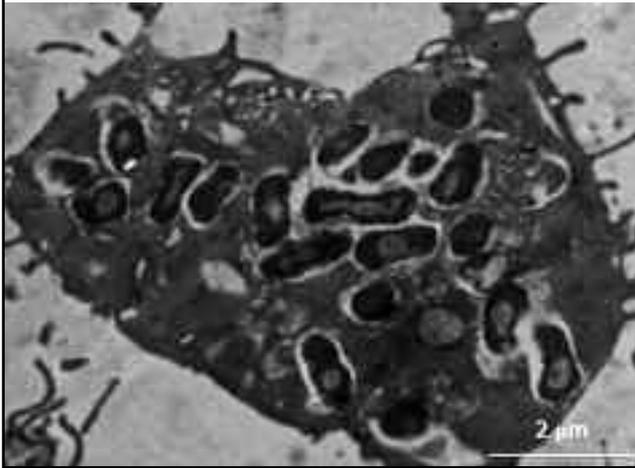
Большинство *E. coli*, ассоциированных с БК, обладают способностями к адгезии к эпителиоцитам слизистой оболочки, внедрению в них, а также к активной репликации внутри макрофагов [38, 42, 43]. Данный фенотип *E. coli* получил название АИЕС [43]. К настоящему времени было показано, что штаммы АИЕС, изолированные от больных БК, обладают определенной гетерогенностью [44–47]. При этом наиболее изученным штаммом является LF82, и большинство патогенетических закономерностей ассоциации АИЕС с БК в литературе описано на его модели [37, 38, 42].

Проведенные к настоящему времени экспериментальные исследования продемонстрировали роль АИЕС в индукции патологического процесса, сходного с БК [48, 49]. АИЕС (штамм LF82) способны индуцировать тяжелый колит, ассоциированный с низкой выживаемостью, потерей массы тела, ректальными кровотечениями на фоне эрозивного повреждения слизистой кишечника у трансгенных мышей, экспрессирующих человеческий гликопротеин CEACAM6. При этом наблюдается повышение провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, а уровень противовоспалительного ИЛ-10, наоборот, снижается [48]. Фактически такой же эффект был отмечен на модели хронической АИЕС-инфекции (штамм NRG857c) у не-трансгенных мышей с развитием трансмурального воспаления и фиброза на фоне повышения провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и ИЛ-17 [49].

АИЕС обладают целым рядом свойств, которые можно охарактеризовать как вирулентные. Микроорганизмы экспрессируют фимбрии 1-го типа (FimH), обеспечивающие адгезию к эпителиоцитам слизистой оболочки кишечника [50]. Данный процесс опосредуется связью фимбрий с поверхностным гликопротеином эпителиоцитов подвздошной кишки CEACAM6, повышенная экспрессия которого наблюдается у 35% пациентов с БК [51, 52]. Помимо этого, фимбрии 1-го типа обладают способностью к связи с белком GP2 на апикальной поверхности М-клеток, покрывающих пейеровы бляшки. Эта особенность в сочетании с экспрессией длинных полярных фимбрий (Lpf) позволяет АИЕС транслоцироваться в собственную пластинку слизистой оболочки, где они контактируют с макрофагами и дендритными клетками [53]. Инвазия в эпителиальные клетки осуществляется посредством взаимодействия OmpC АИЕС и поверхностного гликопротеина GP96 энтероцитов [54]. Данный процесс ассоциируется с продукцией энтероцитами провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-8 и CCL20, что приводит к рекрутированию в зону контакта с инфектом макрофагов и антиген-представляющих клеток [55, 56].

Важной особенностью АИЕС является их способность к выживанию и активной репликации внутри макрофагов (рис. 2) [37, 38, 57]. При этом в макрофагах не активируется процесс клеточной гибели, в том числе и апоптоз [58].

Рис. 2. Репликация АИЕС внутри макрофага [57].



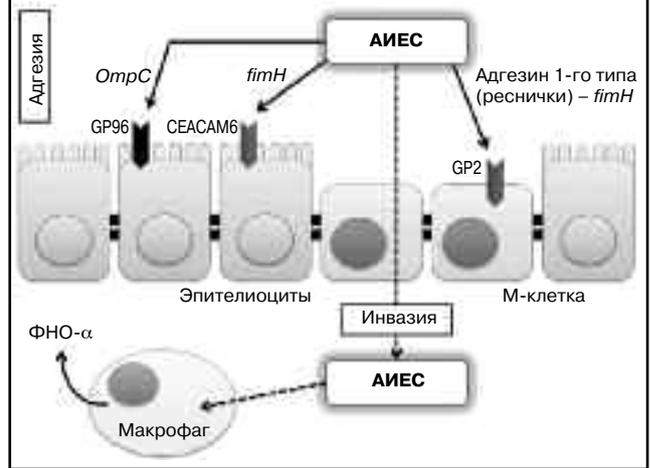
На настоящий момент природа этих событий до конца не изучена. Отчасти эти явления могут объясняться дефектами аутофагии, за счет которых инактивируется клиренс АИЕС [59]. Действительно, при наличии однонуклеотидного полиморфизма гена ATG16L1 (T300A), ассоциированного с БК, клиренс АИЕС мононуклеарными клетками существенно снижен [60]. Более того, в недавнем экспериментальном исследовании было показано, что АИЕС могут модулировать активность микроРНК (MIR30C и MIR130A), которые приводят к регрессии экспрессии белков ATG16L1 и IRGM, тем самым ингибируя процесс аутофагии [61]. Инактивация апоптоза макрофагов и дендритных клеток при инвазии АИЕС может опосредоваться альтерацией функции каспазы-3, играющей одну из ключевых ролей в процессе программируемой клеточной гибели [62]. Репликация АИЕС внутри макрофагов приводит к перманентной активации иммунокомпетентных клеток, продукции ФНО-α, а также к формированию гранулемы – характерного признака БК [18, 63]. Помимо этого, макрофаги, продуцируя ФНО-α, способствуют повышению экспрессии CEACAM6, усиливая потенциал к колонизации слизистой АИЕС [42, 52].

На вирулентный потенциал АИЕС могут оказывать влияние внешние факторы. Относительно недавно было показано, что мальтодекстрин – полисахарид, являющийся продуктом неполного гидролиза крахмала и используемый в качестве пищевой добавки, способствует увеличению экспрессии фимбрий 1-го типа АИЕС, приводя к усилению адгезивной способности микроорганизма [64]. Стоит отметить, что мальтодекстрин нередко используется в пищевой промышленности в развитых странах – регионах с высокой распространенностью БК. В экспериментальных исследованиях была отмечена и обратная ассоциация – крилевое масло снижает адгезивные и инвазивные свойства микроорганизма [65].

Текущий теоретический базис позволяет рассматривать АИЕС как потенциальную терапевтическую мишень при БК. В исследованиях *in vitro* была показана эффективность фторхинолонсодержащих режимов антибактериальной терапии [66]. Однако важно отметить, что мультирезистентность АИЕС наблюдается в 65,5% случаев [67]. Более того, в условиях *in vivo* АИЕС обладают выраженной способностью к формированию биопленок [68], которые существенно снижают чувствительность микроорганизмов к антибактериальной терапии. В экспериментальной работе была показана эффективность лактоферрина в снижении инвазивного потенциала АИЕС (штамм LF82) [69].

Определенные перспективы могут быть связаны с применением трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) при БК. Данная методика с успехом заняла свое место в те-

Рис. 3. Факторы вирулентности АИЕС.



рапии рецидивирующего псевдомембранозного колита [70]. Тем не менее по состоянию на сегодняшний момент доказательная база применения ТФМ при БК весьма ограниченная. В метаанализе ряда когортных исследований частота ремиссии при применении ТФМ составила 60,5% (95% доверительный интервал: 28,4–85,6%), однако рандомизированных контролируемых работ в этом направлении на сегодняшний день нет [71].

### Заключение

Таким образом, АИЕС обладают целым рядом свойств, которые можно охарактеризовать как вирулентные (рис. 3). Так, у лиц с генетической предрасположенностью (NOD2/CARD15, ATG16L1 и IRGM) репликация АИЕС в макрофагах в условиях сниженного клиренса микроорганизмов может индуцировать иррациональный иммунный ответ с развитием характерных для БК воспалительных изменений. Безусловно, пока не совсем ясно, насколько все экспериментальные исследования *in vitro*, проведенные в этом контексте, воспроизводимы *in vivo*, однако это открывает перспективы для дальнейшего изучения изложенных патогенетических параллелей.

### Литература/References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона. Терапевт. архив. 2014; 8: 4–12. / Maev I.V., Andreev D.N. Novye podkhody k diagnostike i lecheniyu bolezni Krona. Terapevt. arkhiv. 2014; 8: 4–12. [in Russian]
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Гастроудуodenальная форма болезни Крона. РЖГТК. 2015; 5: 5–9. / Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Gastroduodenal'naya forma bolezni Krona. RZhGGK. 2015; 5: 5–9. [in Russian]
3. Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2015: chap 115.
4. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. Curr Opin Gastroenterol 2013; 29 (4): 357–62.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012; 142 (1): 46–54.
6. Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. Dig Dis Sci 2013; 58 (2): 519–25.
7. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004; 126: 1504–17.
8. Sandborn WJ. Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers? Gastroenterology 2008; 135 (5): 1442–7.
9. Bai A, Peng Z. Biological therapies of inflammatory bowel disease. Immunotherapy 2010; 2 (5): 727–42.
10. CarriIre J, Darfeuille-Michaud A, Nguyen HT. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. World J Gastroenterol 2014; 20 (34): 12102–17.
11. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2007; 448 (7152): 427–34.
12. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. J Clin Invest 2007; 117 (3): 514–21.
13. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. Cell 1990; 63: 1099–112.
14. Matsumoto S, Okabe Y, Setoyama H et al. Inflammatory bowel disease-like enteritis and caecitis in a senescence accelerated mouse P1/Yit strain. Gut 1998; 43: 71–8.

15. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338: 771–4.
16. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262–7.
17. Duchmann R, Neurath MF, Meyer zum Buschenfelde KH. Responses to self and non-self intestinal microflora in health and inflammatory bowel disease. *Res Immunol* 1997; 148: 589–94.
18. Hold GL, Smith M, Grange C et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20 (5): 1192–210.
19. İyri SF, M zes G, Sipos F. Dysbiotic gut microbiome: A key element of Crohn's disease. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2015; 43: 36–49.
20. Mondot S, Kang S, Furet JP et al. Highlighting new phylogenetic specificities of Crohn's disease microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 185–92.
21. Baumgart M, Dogan B, Rishniw M et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J* 2007; 1: 403–18.
22. Kotlowski R, Bernstein CN, Sepelri S, Krause DO. High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; 56: 669–75.
23. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15 (3): 382–92.
24. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: e18–e24.
25. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 717–25.
26. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 137–51.
27. Liu JZ, Anderson CA. Genetic studies of Crohn's disease: past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28 (3): 373–86.
28. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические механизмы развития болезни Крона. Молекулярная медицина. 2014; 3: 21–7. / Maev IV, Andreev D.N. Molekuliarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiia bolezni Krona. Molekuliarnaia meditsina. 2014; 3: 21–7. [in Russian]
29. Maev IV, Andreev DN. Role of mutations in NOD2/CARD15, ATG16L1, and IRGM in the pathogenesis of Crohn's disease. *Int J Biomedicine* 2014; 4 (1): 7–10.
30. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603–6.
31. Girardin SE, Boneca IG, Viala J et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003; 278 (11): 8869–72.
32. Grimes CL, Ariyananda Lde Z, Melynyk JE, O'Shea EK. The innate immune protein Nod2 binds directly to MDP, a bacterial cell wall fragment. *J Am Chem Soc* 2012; 134 (33): 13535–7.
33. Zhou Z, Lin XY, Akolkar PN et al. Variation at NOD2/CARD15 in familial and sporadic cases of Crohn's disease in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3095–101.
34. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007; 39 (2): 207–11.
35. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596–604.
36. Nguyen HT, Lapaquette P, Bringer MA, Darfeuille-Michaud A. Autophagy and Crohn's disease. *J Innate Immun* 2013; 5 (5): 434–43.
37. Smith EJ, Thompson AP, O'Driscoll A, Clarke DJ. Pathogenesis of adherent-invasive *Escherichia coli*. *Future Microbiol* 2013; 8 (10): 1289–300.
38. Маев И.В., Андреев Д.Н., Ракитина Д.В., Байкова Ю.П. Роль дефектов аутофагии и значение адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* в генезе болезни Крона. РЖГТК. 2015; 3: 61–9. / Maev IV, Andreev D.N., Rakitina D.V., Baikova Yu.P. Rol' defektov autofagii i znachenie adgezivno-invazivnykh *Escherichia coli* v geneze bolezni Krona. RZhGGK. 2015; 3: 61–9. [in Russian]
39. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 412–21.
40. Landers CJ, Cohavy O, Misra R et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123 (3): 689–99.
41. Mei L, Targan SR, Landers CJ et al. Familial expression of anti-*Escherichia coli* outer membrane porin C in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130 (4): 1078–85.
42. Martinez-Medina M, Garcia-Gil LJ. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5 (3): 213–27.
43. Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive *Escherichia coli*: a putative new *E. coli* pathotype associated with Crohn's disease. *Int J Med Microbiol* 2002; 292: 185–93.
44. Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M et al. Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 (6): 872–82.
45. Vejborg RM, Hancock V, Petersen AM et al. Comparative genomics of *Escherichia coli* isolated from patients with inflammatory bowel disease. *BMC Genomics* 2011; 12: 316.
46. Sobieszczańska BA, Duda-Madej AB, Turniak MB et al. Invasive properties, adhesion patterns and phylogroup profiles among *Escherichia coli* strains isolated from children with inflammatory bowel disease. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21 (5): 591–9.
47. Conte MP, Longhi C, Marzatto M et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) in pediatric Crohn's disease patients: phenotypic and genetic pathogenic features. *BMC Res Notes* 2014; 7: 748.
48. Carvalho FA, Barnich N, Sivignon A et al. Crohn's disease adherent-invasive *Escherichia coli* colonize and induce strong gut inflammation in transgenic mice expressing human CEACAM. *J Exp Med* 2009; 206 (10): 2179–89.
49. Small CL, Reid-Yu SA, McPhee JB, Coombes BK. Persistent infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* leads to chronic inflammation and intestinal fibrosis. *Nat Commun* 2013; 4: 1957.
50. Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 1566–74.
51. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Role of bacteria in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (42): 5571–6.
52. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Abnormal CEACAM6 expression in Crohn disease patients favors gut colonization and inflammation by adherent-invasive *E. coli*. *Virulence* 2010; 1 (4): 281–2.
53. Chassaing B, Rolhion N, de Vallée A et al. Crohn disease-associated adherent-invasive *E. coli* bacteria target mouse and human Peyer's patches via long polar fimbriae. *J Clin Invest* 2011; 121: 966–75.
54. Rolhion N, Barnich N, Bringer MA et al. Abnormally expressed ER stress response chaperone Gp96 in CD favours adherent-invasive *Escherichia coli* invasion. *Gut* 2010; 59: 1355–62.
55. Subramanian S, Rhodes JM, Hart CA et al. Characterization of epithelial IL-8 response to inflammatory bowel disease mucosal *E. coli* and its inhibition by mesalamine. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 162–75.
56. Eaves-Pyles T, Allen CA, Taormina J et al. *Escherichia coli* isolated from a Crohn's disease patient adheres, invades, and induces inflammatory responses in polarized intestinal epithelial cells. *Int J Med Microbiol* 2008; 298: 397–409.
57. Tawfik A, Flanagan PK, Campbell BJ. *Escherichia coli*-host macrophage interactions in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (27): 8751–63.
58. Glasser AL, Boudeau J, Barnich N et al. Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect Immun* 2001; 69: 5529–37.
59. Lapaquette P, Glasser AL, Huett A et al. Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli* are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. *Cell Microbiol* 2010; 12: 99–113.
60. Sadaghian Sadabad M, Regeling A, de Goffau MC et al. The ATG16L1-T300A allele impairs clearance of pathosymbionts in the inflamed ileal mucosa of Crohn's disease patients. *Gut* 2014. pii: gutjnl-2014-307289. doi
61. Nguyen HT, Dalmasso G, Müller S et al. Crohn's disease-associated adherent invasive *Escherichia coli* modulate levels of microRNAs in intestinal epithelial cells to reduce autophagy. *Gastroenterology* 2014; 146 (2): 508–19.
62. Dunne KA, Allam A, McIntosh A et al. Increased S-nitrosylation and proteasomal degradation of caspase-3 during infection contribute to the persistence of adherent invasive *Escherichia coli* (AIEC) in immune cells. *PLoS One* 2013; 8: e68386.
63. Meconi S, Vercellone A, Levillain F et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients induce granulomas in vitro. *Cell Microbiol* 2007; 9: 1252–61.
64. Nickerson KP, McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PLoS One* 2012; 7: e52132.
65. Costanzo M, Cesi V, Prete E et al. Krill oil reduces intestinal inflammation by improving epithelial integrity and impairing adherent-invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *Dig Liver Dis* 2015. pii: S1590-8658(15)00625-8.
66. Subramanian S, Roberts CL, Hart CA et al. Replication of Colonic Crohn's Disease Mucosal *Escherichia coli* Isolates within Macrophages and Their Susceptibility to Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52 (2): 427–34.
67. Dogan B, Scherl E, Bosworth B et al. Multidrug resistance is common in *Escherichia coli* associated with ileal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 141–50.
68. Martinez-Medina M, Naves P, Blanco J et al. Biofilm formation as a novel phenotypic feature of adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC). *BMC Microbiol* 2009; 9: 202.
69. Bertuccini L, Costanzo M, Iosi F et al. Lactoferrin prevents invasion and inflammatory response following *E. coli* strain LF82 infection in experimental model of Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46 (6): 496–504.
70. Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation: current clinical efficacy and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:285-91
71. Colman RJ, Rubin DT. FMT as therapy for inflammatory bowel disease: a systemic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8 (12): 1569–81.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Маев Игорь Вениаминович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, проректор по учебной работе ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Андреев Дмитрий Николаевич** – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: dna-mitv@mail.ru

**Ракитина Дарья Викторовна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. протеомного анализа ФГБУН НИИ ФХМ

**Байкова Юлия Павловна** – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. протеомного анализа ФГБУН НИИ ФХМ

**Вычнова Елена Станиславовна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Лебедева Екатерина Геннадиевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова