

*Бойкова Д.В.,*

*студент*

*4 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Габибуллаев Р.М.,*

*студент*

*4 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Идрисова М.А.,*

*студент*

*4 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

## **ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА**

*Аннотация:* Число пациентов с ВЗК постоянно растет в западных странах, и в последние десятилетия эта тенденция переместилась в новые индустриальные страны Азии и Южной Америки. Изменение микробной структуры и функции кишечника связано с патогенезом различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника. Достижения в технологии секвенирования ДНК и биоинформатике революционизировали наше понимание микробиома кишечника. В данной статье обобщены последние данные о бактериоме, микобиоме и вируме кишечника при болезни Крона и язвенном колите.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, микробиом, виром, микобиом.

**Annotation:** *The number of patients with IBD is steadily increasing in Western countries, and in recent decades this trend has shifted to newly industrialized countries in Asia and South America. Changes in gut microbial structure and function have been linked to the pathogenesis of various diseases, including inflammatory bowel disease. Advances in DNA sequencing technology and bioinformatics have revolutionized our understanding of the gut microbiome. This article summarizes recent data on the bacteriome, mycobiome, and virome of the gut in Crohn's disease and ulcerative colitis.*

**Key words:** *inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, microbiome, virome, mycobiome.*

### Актуальность

В нормальных условиях  $\beta$ -окисление бутирата потребляет кислород в колоноцитах и поддерживает анаэробную среду в просвете. Истощение бутират-продуцирующих бактерий приводит к анаэробному гликолизу в колоноцитах и увеличивает диффузию кислорода в просвет, что приводит к расширению люминального факультативного анаэроба.

Дисбиоз при ВЗК характеризуется снижением обилия представителей типа Firmicutes (например, Faecalibacterium, Roseburia и Ruminococcus) и увеличением типа Proteobacteria (например, Enterobacteriaceae). Общая структура микобиоты кишечника заметно отличается у пациентов с ВЗК, особенно с болезнью Крона, по сравнению со здоровыми людьми.

Увеличение рода Candida является основным фактором, способствующим изменению микобиома у японских пациентов с болезнью Крона (БК), а увеличение рода Saccharomycetes характерно для западных пациентов. Виром кишечника, который в основном состоит из бактериофагов (фагов), влияет на гомеостаз кишечника и патогенные условия через

взаимодействие с бактериальным сообществом кишечника. Было высказано предположение об изменениях в кишечном вируме у пациентов с ВЗК. Это может изменить либо иммуногенность бактерий, что влияет на взаимодействие бактерий и хозяина, либо функции бактерий, такие как устойчивость к антибиотикам и синтез токсинов.

### **Введение**

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой сложные хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с неизвестной этиологией. Число пациентов с ВЗК постоянно растет в западных странах, и в последние десятилетия эта тенденция переместилась в новые индустриальные страны Азии и Южной Америки [1, 2]. Это явление связано с вестернизацией рациона питания и окружающей среды, которые изменяют микробиом кишечника и повышают риск возникновения ВЗК у генетически восприимчивых людей [1, 2].

Нижняя часть ЖКТ имеет огромную и сложную экосистему, состоящую из микроорганизмов, таких как бактерии, грибы, вирусы и другие организмы [3-5]. Взаимодействие между микробиомом кишечника и иммунной системой кишечника важно для поддержания гомеостаза ЖКТ, а изменение разнообразия и состава микробиоты кишечника (дисбиоз) играет решающую роль в патогенезе ВЗК [6-8]. В последних исследованиях сообщается о выраженных изменениях в микробиоме и вируме кишечника у пациентов с ВЗК. В данном мини-обзоре обобщены последние данные о бактериоме, микобиоме и вируме кишечника при ВЗК [8-11].

### **Микробиом кишечника**

Бактерии составляют большую часть микробиома кишечника: 100 триллионов клеток и более чем 1 000 видов, и это сообщество включает в себя в 100 раз больше генов, чем геном человека [12]. Более 99% микробиома кишечника составляют виды, относящиеся к 4 типам: Firmicutes (~60%),

Bacteroidetes (~20%), Proteobacteria и Actinobacteria [12]. Бактериальная нагрузка самая низкая в верхних отделах ЖКТ (желудок 0-102 клеток/г содержимого в просвете, двенадцатиперстная кишка – 102, проксимальная подвздошная кишка – 103) и постепенно увеличивается на 107-108 в терминальной части подвздошной кишки и 1012 в толстой кишке [12]. Этот микробный профиль может изменяться такими факторами, как генетика, родовой путь, диета, гигиена, психологический стресс, окружающая среда и образ жизни, инфекции и лекарства, особенно антибиотики [13].

### **Короткоцепочечные жирные кислоты**

Метаболиты микробиома кишечника сильно влияют на благоприятные взаимоотношения и полезные взаимодействия внутри самих микроорганизмов кишечника и с хозяином. Одной из таких групп важнейших метаболитов являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): пропионат, бутират и ацетаты. В толстой кишке КЦЖК образуются в результате ферментации непереваренных углеводов облигатными анаэробами (в основном Firmicutes и Bacteroidetes), которые сотрудничают с бактериями, специализирующимися на ферментации олигосахаридов (например, *Bifidobacterium*) [14-16]. КЦЖК, особенно бутират, являются основным источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки, и, по оценкам, они обеспечивают 10% от общего количества энергии в рационе человека [17]. Бутират и пропионат могут регулировать физиологию кишечника и иммунную функцию, а ацетат выступает в качестве субстрата для липогенеза и глюконеогенеза [18].

Уровень КЦЖК связан с ферментацией и в основном определяется микробным составом. Большая часть ферментации происходит в проксимальной толстой кишке, но микробиота кишечника использует другие субстраты (например, белок или аминокислоты) в дистальной толстой кишке из-за истощения углеводов. Поэтому pH толстой кишки ниже в проксимальном отделе толстой кишки, где ферментация наиболее активна (pH 5,5-6,5), по сравнению с pH в дистальном отделе толстой кишки (pH 6,5-7,0)

[19]. Ферментация аминокислот приводит к образованию ряда потенциально вредных соединений, таких как аммиак, фенолы, паракрезол, некоторые амины и сероводород. Некоторые из этих соединений могут быть связаны с заболеваниями пищеварительной системы, такими как рак толстой кишки или ВЗК. В противоположность этому, высокие люминальные КЦЖК ингибируют рост грамотрицательных Enterobacteriaceae, включая известные патогены *Salmonella* spp. и *Escherichia coli* [19, 20], способствуя поддержанию благоприятной среды в толстой кишке.

Преобладание облигатных анаэробов, таких как представители типа Firmicutes и Bacteroidetes, в толстой кишке тесно связано со строгой анаэробной средой. Эпителиальные клетки толстой кишки (колоноциты) являются основным клеточным источником кислорода в толстой кишке [21, 22], а диффузия кислорода из колоноцитов в просвет строго ограничена. Поверхностные колоноциты содержат менее 1% кислорода, но ткани хозяина содержат от 3% до 10% кислорода. Внутриклеточное гипоксическое состояние колоноцитов опосредовано потреблением кислорода внутри них самих через митохондриальное  $\beta$ -окисление полученного бактериями бутирата до углекислого газа, что представляет собой их основной путь получения энергии [21]. Истощение бутират-продуцирующих бактерий снижает уровень бутирата в просвете, что приводит к метаболической переориентации поверхностных колоноцитов на анаэробный гликолиз и увеличению диффузии кислорода в просвет, тем самым стимулируя расширение люминальных аэробов и/или факультативных анаэробов за счет аэробного дыхания.

### **Метаболизм триптофана в бактериях**

Триптофан играет важнейшую роль в «балансе» между иммунной толерантностью кишечника и поддержанием кишечной микробиоты. Триптофан может быть преобразован в биологически активные индол-содержащие метаболиты (индол, индоловая кислота, скатол, и триптамин) кишечными бактериями [23], а производные индола, в свою очередь,

воздействуют на организм, активируя рецепторы ароматических углеводов.

Активация рецепторов ароматических углеводов способствует поддержанию иммунного гомеостаза организма с помощью двух механизмов. Во-первых, рецепторы ароматических углеводов стимулируют секрецию интерлейкина (IL)-22 CD4<sup>+</sup> Т-клетками и врожденными лимфоидными клетками в кишечнике. IL-22 может способствовать высвобождению антимикробных пептидов и преобразовывать микробный состав. Во-вторых, активация рецепторов ароматических углеводов приводит к дифференцировке интраэпителиальных лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток и играет противовоспалительную роль.

Кроме того, индолакриловая кислота, специфическое производное индола, синтезируемое слизиобразующей бактерией *Peptostreptococcus*, индуцирует экспрессию генов муцина и активирует фактор транскрипции NFE2L2 [24]. Из этого можно сделать вывод о том, что производное триптофана, вырабатываемое кишечными бактериями, увеличивает выработку слизи и снижает секрецию воспалительных цитокинов. В исследовании на пациентах с ВЗК наблюдался сниженный метаболизм триптофана, предположительно вследствие изменения микробиоты кишечника [25].

С другой стороны, примерно 95% поступающего в организм триптофана расщепляется до эндогенных метаболитов триптофана, таких как кинуренин и кинуреновая кислота, а те, в свою очередь, могут играть роль лигандов к рецепторам ароматических углеводов.

### **Метаболизм желчных кислот**

Желчные кислоты метаболизируются бактериями кишечника; это основной процесс, обеспечивающий гомеостаз в ЖКТ [26]. Первичные желчные кислоты (ПЖК), образующиеся в печени, такие как холевая кислота и хенодезоксихолевая кислота (ХДХК), вступают в реакцию конъюгации с

глицином или таурином для повышения их растворимости перед поступлением в желчевыводящие пути. ПЖК способствуют перевариванию и всасыванию липидов благодаря своим амфифильным свойствам в тонкой кишке. Конъюгированные первичные желчные кислоты метаболизируются двумя опосредованными бактериями процессами – деконъюгацией желчных кислот и  $7\alpha$ -дегидроксилированием [26, 27].

Первый процесс связан с действием гидролаз желчных солей, которые деконъюгируют таурин и глицин из конъюгированных форм и восстанавливают неконъюгированные ПЖК. Гидролазы желчных солей широко синтезируются как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями: *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* и *Enterococcus*. В терминальной части подвздошной кишки 95% деконъюгированных ПЖК реабсорбируются через апикальный натрий-зависимый транспортер желчных солей, а остальные 5% попадают в толстую кишку [28]. Вторым процессом ( $7\alpha$ -дегидроксилирование) происходит в дистальной части подвздошной кишки и в толстой кишке, в результате которого неконъюгированные ПЖК (холевая кислота и ХДХК) превращаются во вторичные желчные кислоты, такие как дезоксихолевая и литохолевая кислота [26, 27]. В настоящее время известно лишь несколько бактерий, которые обеспечивают этот этап [26]. Урсодезоксихолевая кислота – еще одна вторичная желчная кислота, которая производится в небольших количествах после эпимеризации  $7\alpha$ -гидроксильной группы деконъюгированной ХДХК.

### **Регуляция иммунного и воспалительного ответа**

Регуляторные Т-клетки (Tregs) являются субпопуляцией Т-клеток, которые корректируют работу иммунной системы и обеспечивают тем самым толерантность к аутоантигенам и подавляют рост аутоиммунных заболеваний [29]. Эти клетки, как правило, подавляют или регулируют индукцию и пролиферацию эффекторных Т-клеток. Проведенные исследования показали, что *Clostridium* через синтез бутирата является сильным индуктором Tregs. У

беззародышевых мышей сниженная люминальная концентрация КЦЖК сопровождается нарушением развития кишечных Tregs [31, 32]. Следовательно, снижение относительной численности бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, может привести к нарушению целостности слизистой оболочки [33].

Бактерии кишечника также играют важную роль в индукции эффекторных Т-клеток в ЖКТ. Th17 клетки – это класс CD4<sup>+</sup> Т-клеток, которые секретируют IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 [34]. Аберрантная регуляция Th17 клеток играет важную роль в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний [34]. Способность некоторых микроорганизмов к адгезии к эпителию слизистой оболочки имеет решающее значение для образования в ней Th17 клеток [35]. Более того, сообщалось, что смесь из 20 бактериальных штаммов, выделенных от пациента с ЯК, стимулировала индукцию Th17 клеток и обладала способностью к адгезии к эпителиальному слою слизистой оболочки [35].

#### **Эпигенетическая модуляция экспрессии генов под действием бутирата**

Короткоцепочечные жирные кислоты, в частности бутират, обладают сильным противовоспалительным действием через регуляцию выработки медиаторов воспаления во многих типах клеток [36]. Эти эффекты бутирата связаны с ингибированием активности деацетилазы гистонов. Активность деацетилазы гистонов, в сочетании с гистоновыми ацетилтрансферазами, регулирует степень ацетилирования белков. Ингибируя активность деацетилазы гистонов, бутират вызывает гиперацетилирование гистоновых и негистоновых белков [37, 38]. Гиперацетилирование гистонов приводит к более раскрученной структуре хроматина, тем самым облегчая транскрипционным факторам доступ к промоторным областям определенных генов [39]. Бутират, напротив, снижает активацию транскрипционных факторов, включая NF-κB, и модулирует экспрессию генов.



## Изменения кишечного микробиома при ВЗК

Кишечный дисбиоз представляет собой нарушения в составе микробиоты, которая отражает состояние макроорганизма в целом [12]. Важным в патогенезе ВЗК является не наличие определённых родов микроорганизмов в кишечнике, а значительные изменения состава их сообществ. В предыдущих исследованиях с использованием образцов кала у пациентов с ВЗК был выявлен дисбиоз, характеризующийся снижением численности типа Firmicutes (например, Faecalibacterium, Roseburia и Ruminococcus) и увеличением типа Proteobacteria (например, Enterobacteriaceae) [12, 40-43]. Эти изменения более выражены при БК, чем при ЯК [44, 45]. Аналогичные результаты были получены и при исследовании образцов слизи пациентов с БК, у которых численность условно-патогенных бактерий, родов Escherichia, Ruminococcus (*R. gnavus*) и вида Fusobacteria, значительно повышена, а численность представителей родов Faecalibacterium, Coprococcus и Roseburia, значительно снижена по сравнению со здоровой контрольной группой [6, 7, 45, 46].

Остаётся неясным, дисбиоз при ВЗК выступает в роли причины или следствия воспаления. Некоторые экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дисбиоз является одной из причин ВЗК. Например, у мышей развивается более тяжёлый колит после пересадки фекалий от мышей с этим заболеванием в сравнении с контрольной группой [7]. Напротив, некоторые данные свидетельствуют о том, что дисбиоз является ответом на воспаление. Дефекты слизистой оболочки, сопровождающие кровотечение и повышенную проницаемость, вызывают нарушение анаэробной среды в толстой кишке, в том числе снижение численности бутират-продуцирующих облигатных анаэробов, что приводит к снижению их противовоспалительной активности [21, 42]. Как упоминалось ранее, истощение сообщества бутират-продуцирующих бактерий приводит к метаболической переориентации поверхностных колоноцитов на анаэробный гликолиз и увеличению диффузии

кислорода в просвет кишечника, что приводит к размножению аэробов и/или факультативных анаэробов за счет аэробного дыхания.

Таким образом, дисбиоз, наблюдаемый при ВЗК, можно объяснить уменьшением количества бутират-продуцирующих бактерий, увеличением оксигенации эпителия, диффузией кислорода в просвет и увеличением численности факультативных бактерий (Proteobacteria). Недавнее исследование продемонстрировало функциональный дисбиоз в микробиоме кишечника пациентов с ВЗК; дисбиоз характеризовался молекулярным нарушением микробной транскрипции, пулов метаболитов (желчные кислоты и КЦЖК) и антител в сыворотке крови хозяина [47].

### **Изменения микобиома кишечника при ВЗК**

Согласно существующим данным, грибы присутствуют в ЖКТ примерно у 70% здоровых людей. Они составляют приблизительно 0,1% микробиома кишечника и находятся в синергизме и/или антагонизме с бактериями и вирусами [48]. Количество грибов последовательно увеличивается от подвздошной кишки к толстой и достигает максимума в дистальном отделе последней [48]. Их разнообразие и численность в ЖКТ намного меньше, чем бактерий, а состав считается разнообразным и нестабильным [49]. Микобиом ЖКТ человека в основном состоит из трех типов: Ascomycota, Basidiomycota и Chytridiomycota. Преобладает род *Candida*, а другие роды грибов, такие как *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Mucor* и *Trichosporon*, обнаруживаются изредка [48].

Растёт число доказательств в пользу провоспалительной роли грибов в патофизиологии ВЗК [50, 51]. Есть несколько сообщений о микобиоме японского населения. У здоровых японцев он в основном состоит из типов Ascomycota и Basidiomycota [8]. Это характерно и для западных популяций [10], хотя на уровне родов имеются значительные различия. Род *Saccharomyces* доминирует как в японской, так и в западной популяции, однако другие основные таксоны, присутствующие в кишечнике японцев,

например, роды *Sarocladium* и *Leucosporidium*, не были обнаружены в западных образцах [10]. При этом роды *Debaryomyces*, *Penicillium* и многие другие не были найдены у японцев, хотя имелись у представителей западных популяций [10].

У пациентов с ВЗК, и особенно с БК, структура микобиома заметно отличается от таковой у здоровых людей [8, 10]. Также были найдены различия в микобиоме кишечника японских и западных пациентов с ВЗК. У японцев представителей типа *Basidiomycota* меньше, а типа *Ascomycota* больше, у западных пациентов – наоборот. Увеличение численности грибов рода *Candida* является основным фактором, способствующим изменению микрофлоры у японских пациентов с БК, в то время как для западных пациентов характерно увеличение рода *Saccharomyces*.

### **Изменения вирома при ВЗК**

Виром кишечника, состоящий преимущественно из бактериофагов (фагов), влияет на гомеостаз ЖКТ и возникновение условий для развития заболеваний через взаимодействие с бактериальным сообществом [5, 9, 52]. Вирусы, поражающие прокариотические клетки (бактерии и/или археи), составляют 90% всех вирусов, а остальные 10% – это эукариотические, инфицирующие растения и животных, включая человека [53]. Фаги реплицируются и размножаются в инфицированных клетках (бактериях) и впоследствии высвобождаются, разрывая их (литический цикл) [53, 54]. Литический цикл изменяет соотношение бактериальных штаммов и имеет большое значение для формирования кишечного микобиома. С другой стороны, некоторые фаги встраивают свои гены непосредственно в геном зараженных клеток и передают вирусную информацию следующему поколению клеток хозяина (лизогения) [53, 54]. В кишечнике многие фаги существуют в лизогенном или латентном состоянии в виде интегрированных профагов в бактерии-хозяине [5]. Этот процесс может изменить как иммуногенность бактерии, что влияет на ее взаимодействие с хозяином, так и

функции бактерии, такие как устойчивость к антибиотикам и синтез токсинов [9, 53].

У представителей здорового населения состав вирома различен от человека к человеку и стабилен во времени [55, 56]. Кроме того у здоровых людей преобладают фаги порядка Caudovirales или семейства Microviridae, которые латентно инфицируют своих хозяев и производят немногочисленное вирусное потомство, способное заражать и убивать других бактерий [55, 57]. Было высказано предположение о том, что у пациентов с ВЗК происходят изменения в вируме кишечника. Pérez-Brocal et al. [58] сообщили об увеличении количества фагов Clostridiales, Alteromonadales и Clostridium acetobutylicum, а также семейства Retroviridae при ВЗК. Zuo et al. [11] недавно сообщили об увеличении численности фагов Caudovirales у пациентов с ЯК в клинически активной стадии, при этом наблюдалось увеличение количества фагов Escherichia и Enterobacteria [11]. Norman et al. [52] наблюдали селективное увеличение обилия фагов Caudovirales у пациентов с ВЗК, что указывает на ограничение размножения фагов определенными таксонами. Однако до сих пор имеется лишь ограниченное число сообщений о вируме кишечника пациентов с ВЗК.

### **Заключение**

В связи с модернизацией число пациентов с ВЗК растет во всем мире. Изменение микробиома кишечника может быть одним из факторов, способствующих патогенезу ВЗК. Композиционные и функциональные изменения люминального и мукозального бактериома, микобиома и вирома воспроизводимо изменяются при ВЗК, и этот дисбиоз способствует агрессивным иммунным реакциям слизистой оболочки и ее повреждению. Однако остается много вопросов, которые необходимо прояснить, в частности, в отношении микобиома и вирома. Их можно выявить с помощью доступных геномных, транскриптомных и метаболомных технологий и быстро развивающихся вычислительных и биостатистических инструментов.

### **Использованные источники:**

1. Chan HCH, Ng SC. Emerging biologics in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2017 Feb;52(2):141–50.
2. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):313–21.e2.
3. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207–14.
4. The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):215–21.
5. Tisza MJ, Buck CB. A catalog of tens of thousands of viruses from human metagenomes reveals hidden associations with chronic diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 8;118(23):e2023202118.
6. Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The intestinal microbiota in inflammatory Bowel disease. *ILAR J*. 2015;56(2):192–204.
7. Sartor RB, Wu GD. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):327–39.e4.
8. Imai T, Inoue R, Kawada Y, Morita Y, Inatomi O, Nishida A, et al. Characterization of fungal dysbiosis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2019 Feb;54(2):149–59.
9. Norman JM, Handley SA, Virgin HW. Kingdom-agnostic metagenomics and the importance of complete characterization of enteric microbial communities. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1459–69.
10. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1039–48.
11. Zuo T, Lu XJ, Zhang Y, Cheung CP, Lam S, Zhang F, et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut*. 2019 Jul;68(7):1169–79.
12. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):577–94.

13. Tavakoli P, Vollmer-Conna U, Hadzi-Pavlovic D, Grimm MC. A review of inflammatory bowel disease: a model of microbial, immune and neuropsychological integration. *Public Health Rev.* 2021;42:1603990.
14. Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity.* 2010 Jan;18(1):190–5.
15. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;9(10):577–89.
16. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016 Feb;65(2):330–9.
17. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr.* 1984 Feb;39(2):338–42.
18. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Nov;45 Suppl:S120–7.
19. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul;42(2):158–79.
20. Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2009 Aug;11(8):2112–22.
21. Litvak Y, Byndloss MX, Tsohis RM, Baumler AJ. Dysbiotic proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Curr Opin Microbiol.* 2017 Oct;39:1–6.
22. Litvak Y, Byndloss MX, Baumler AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. *Science.* 2018 Nov;362(6418):eaat9076.
23. Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:13.

24. Wlodarska M, Luo C, Kolde R, d’Hennezel E, Annand JW, Heim CE, et al. Indoleacrylic acid produced by commensal peptostreptococcus species suppresses inflammation. *Cell Host Microbe*. 2017 Jul 12;22(1):25–37.e6.
25. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med*. 2016 Jun;22(6):598–605.
26. Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;15(2):111–28.
27. Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, Tropini C, Wang M, Becker LS, et al. Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation. *Cell Host Microbe*. 2020 Apr 8;27(4):659–70.e5.
28. Begley M, Gahan CG, Hill C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev*. 2005 Sep;29(4):625–51.
29. Kamada N, Nunez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1477–88.
30. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 2011 Jan 21;331(6015):337–41.
31. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013 Dec 19;504(7480):446–50.
32. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013 Aug 2;341(6145):569–73.
33. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, Kasumi E, Bamba S, Fujiyama Y, et al. Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;28(4):613–9.

34. Waite JC, Skokos D. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases. *Int J Inflamm.* 2012;2012:1–10.
35. Atarashi K, Tanoue T, Ando M, Kamada N, Nagano Y, Narushima S, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell.* 2015 Oct 8;163(2):367–80.
36. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011 Oct;3(10):858–76.
37. Andoh A, Fujiyama Y, Hata K, Araki Y, Takaya H, Shimada M, et al. Counter-regulatory effect of sodium butyrate on tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced complement C3 and factor B biosynthesis in human intestinal epithelial cells. *Clin Exp Immunol.* 2001;118(1):23–9.
38. Glozak MA, Sengupta N, Zhang X, Seto E. Acetylation and deacetylation of non-histone proteins. *Gene.* 2005 Dec 19;363:15–23.
39. Halsall J, Gupta V, O'Neill LP, Turner BM, Nightingale KP. Genes are often sheltered from the global histone hyperacetylation induced by HDAC inhibitors. *PLoS One.* 2012;7(3):e33453.
40. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, et al. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):179–84.
41. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 May;18(5):968–84.
42. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, et al. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion.* 2016;93(1):59–65.
43. Nishino K, Nishida A, Inoue R, Kawada Y, Ohno M, Sakai S, et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2017 Aug;53(1):95–106.



44. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*. 2010 Dec;139(6):1844–54.e1.
45. Nishino K, Nishida A, Inoue R, Kawada Y, Ohno M, Sakai S, et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018 Jan;53(1):95–106.
46. Sheehan D, Moran C, Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2015 May;50(5):495–507.
47. Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*. 2019 May;569(7758):655–62.
48. Li J, Chen D, Yu B, He J, Zheng P, Mao X, et al. Fungi in gastrointestinal tracts of human and mice: from community to functions. *Microb Ecol*. 2018 May;75(4):821–9.
49. Cui L, Morris A, Ghedin E. The human mycobiome in health and disease. *Genome Med*. 2013;5(7):63.
50. Levitz SM. Innate recognition of fungal cell walls. *PLoS Pathog*. 2010 Apr 22;6(4):e1000758.
51. Zuo T, Ng SC. The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease. *Front Microbiol*. 2018;9:2247.
52. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2015 Jan 29;160(3):447–60.
53. Maronek M, Link R, Ambro L, Gardlik R. Phages and their role in gastrointestinal disease: focus on inflammatory bowel disease. *Cells*. 2020 Apr 18;9(4):1013.

54. Ungaro F, Massimino L, D'Alessio S, Danese S. The gut virome in inflammatory bowel disease pathogenesis: from metagenomics to novel therapeutic approaches. *United European Gastroenterol J*. 2019 Oct;7(8):999–1007.
55. Minot S, Bryson A, Chehoud C, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD, et al. Rapid evolution of the human gut virome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jul 23;110(30):12450–5.
56. Beller L, Matthijssens J. What is (not) known about the dynamics of the human gut virome in health and disease. *Curr Opin Virol*. 2019 Aug;37:52–7.
57. Waller AS, Yamada T, Kristensen DM, Kultima JR, Sunagawa S, Koonin EV, et al. Classification and quantification of bacteriophage taxa in human gut metagenomes. *ISME J*. 2014 Jul;8(7):1391–402.
58. Perez-Brocal V, Garcia-Lopez R, Nos P, Beltran B, Moret I, Moya A, et al. Metagenomic analysis of Crohn's disease patients identifies changes in the virome and microbiome related to disease status and therapy, and detects potential interactions and biomarkers. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Nov;21(11):2515–32.