

Взаимодействие гельминтов и микробиоты кишечника: значение в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний

Соколова Т.С., Федорова О.С., Салтыкова И.В., Петров В.А.,
Федотова М.М., Ковширина Ю.В., Деев И.А., Огородова Л.М.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

В связи с ростом хронических неинфекционных заболеваний, включая аутоиммунные, аллергические, онкологические, возрастает значимость исследований механизмов модификации популяционного иммунитета. В соответствии с гипотезой «старых друзей» (англ. old friends) микробиота и гельминты, которые сосуществовали с человеком в процессе эволюции, играют важную роль в регуляции иммунной системы хозяина. Снижение воздействия гельминтов и микробиотических сообществ на иммунную систему хозяина в результате улучшения гигиенических условий в развитых странах рассматривается в качестве фактора риска развития хронических неинфекционных заболеваний. В исследованиях показано, что кишечные паразиты и продукты их жизнедеятельности модулируют иммунный ответ хозяина. Одним из патогенетических механизмов такой модуляции, возможно, является увеличение содержания бактерий желудочно-кишечного тракта, обладающих противовоспалительными свойствами. С появлением современных технологий идентификации микроорганизмов стало возможным существенно расширить знания о микробиоте при различных патологических состояниях. В настоящее время изучение модификации микробиоты пищеварительного тракта организма хозяина на фоне гельминтозов является актуальной задачей, решение которой представляет перспективу новых возможностей в профилактике, диагностике и контроле таких состояний, как хронические воспалительные заболевания кишечника и аллергические болезни. Цель настоящего обзора – представить анализ современных экспериментальных и эпидемиологических исследований, направленных на оценку симбиоза микробиоты и гельминтных инвазий пищеварительного тракта в целях поиска возможных механизмов профилактики хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: микробиом, кишечная микробиота, гельминтные инвазии, *Opisthorchis felineus*, хронические неинфекционные заболевания.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант «Фундаментальные подходы к оптимизации диагностики и терапии природно-очаговой инвазии *Opisthorchis felineus* в эндемичных регионах»; договор № 16-44-700148); Российского научного фонда (грант «Исследование иммуномодулирующего потенциала гемозоина *Opisthorchis felineus* при атопических болезнях» № 18-75-00036).

Для цитирования: Соколова Т.С., Федорова О.С., Салтыкова И.В., Петров В.А., Федотова М.М., Ковширина Ю.В., Деев И.А., Огородова Л.М. Взаимодействие гельминтов и микробиоты кишечника: значение в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 214–225. <https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2019-3-214–225>.

УДК 616.34-094/-095-02: 616.1/.8-036.12-084
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-214-225>

Helminths and intestinal microbiota interaction: role in the development of noncommunicable diseases

Sokolova T.S., Fedorova O.S., Saltykova I.V., Petrov V.A.,
Fedotova M.M., Kovshirina Yu.V., Deev I.A., Ogorodova L.M.

*Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

There is an increase in the prevalence of chronic, noncommunicable diseases, including allergic and autoimmune diseases in developed countries. In this regard, the study of factors modifying the population's immune response is very important.

According to the “old friends” hypothesis, insufficiency of infectious stimulation and decrease in prevalence of helminthiasis are associated with development of noncommunicable diseases. Studies revealed that intestinal parasites modulate the host immune response and alter susceptibility to immunological diseases. It is suggested that one of the pathogenetic mechanisms of immune response modulation by parasites is an increase in the content of gastrointestinal bacteria with anti-inflammatory effect. Advanced technologies of microorganism identification provide a deep insight into the microbiota in different pathologies. The study of changes in the intestine and bile microbiota of the host in helminthiasis provides new possibilities for prevention, diagnosis and control of such conditions as chronic inflammatory bowel diseases and allergic diseases. The purpose of this review is to analyze current experimental and clinical data on intestinal microbiota in helminth infections and possible association with development of chronic noncommunicable diseases.

Key words: microbiome, intestinal microbiota, helminthiasis, *Opisthorchis felineus*, chronic noncommunicable diseases.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant “Fundamental approaches to leveraging diagnosis and treatment of natural focal *Opisthorchis felineus* invasion in endemic regions”; contract No. 16-44-700148) as well as by the Russian Science Foundation (grant “Studying the immunomodulating potential of hemozoin of *Opisthorchis felineus* in atopic diseases”; contract No. 18-75-00036).

For citation: Sokolova T.S., Fedorova O.S., Saltykova I.V., Petrov V.A., Fedotova M.M., Kovshirina Yu.V., Deev I.A., Ogorodova L.M. Helminths and intestinal microbiota interaction: role in the development of noncommunicable diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (3): 214–225. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-214-225>.

ВВЕДЕНИЕ

Рост хронических неинфекционных болезней, включающих аутоиммунные, аллергические, онкологические, является ключевой проблемой здравоохранения в последние десятилетия [1]. В качестве возможного фактора риска развития аллергических и аутоиммунных болезней рассматривается снижение инфекционной нагрузки (гельминтные инвазии, микробные агенты) на иммунную систему человека [2–4]. Так, в соответ-

ствии с гипотезой «старых друзей», микробиота и гельминты играют важную роль в регуляции иммунной системы человека [5].

Роль гельминтов в рассматриваемом контексте подтверждается многочисленными эпидемиологическими и экспериментальными исследованиями. Так, показана отрицательная связь между паразитарной инвазией и чувствительностью кожного теста на аллергены [6–8]. По данным метаанализа 30 публикаций установлено, что инвазия *Ascaris*

lumbricoides ассоциирована с увеличением риска развития бронхиальной астмы. Напротив, у пациентов, страдающих инвазией нематодами (преимущественно *N. americanus*), исследователи отмечают более легкое течение бронхиальной астмы [9]. Показано, что механизмы иммунного ответа при гельминтных инвазиях ассоциированы с супрессией Th2 звена [10]. Так, способность *O. felineus* модифицировать иммунный ответ хозяина в сторону супрессии Th2-зависимых механизмов иммунного ответа за счет повышения экспрессии генов *IL10* и *TGFβ* и снижения уровня провоспалительных маркеров IL-4, IL-5 установлена в ряде работ [11, 12]. В исследованиях с участием пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, бронхиальная астма), показано, что содержание CD4+FOXP3+ значимо выше у больных, страдающих хронической описторхозной инвазией, в сравнении с неинвазированными. Антигельминтная терапия ассоциирована с прогрессированием клинических симптомов, повышением уровня CD4+FOXP3+ Treg и снижением CD4+CD25high Treg в периферической крови [11, 12].

Одним из механизмов изменения иммунного ответа, возможно, является модификация микробиоты пищеварительного тракта на фоне паразитарной инвазии. Проведенный обзор исследований показал, что гельминты могут влиять на таксономическое разнообразие микробиотических сообществ кишечника. С появлением современных молекулярно-генетических методов идентификации микроорганизмов стало возможным существенно расширить знания о микробиоте и ее модификации при различных патологических состояниях.

Цель настоящего обзора – представить анализ современных экспериментальных и эпидемиологических исследований, направленных на оценку симбиоза микробиоты и гельминтных инвазий пищеварительного тракта в целях поиска возможных механизмов профилактики хронических неинфекционных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами проведен анализ экспериментальных и эпидемиологических исследований, посвященных изучению микробиоты кишечника на фоне хронических неинфекционных заболеваний и гельминтных инвазий, из числа публикаций в базах данных MEDLINE через электронно-поисковую систему PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). В обзоре использованы оригинальные статьи, опубликованные за период с 1 января

2000 по 31 декабря 2017 г., сгруппированные по следующему алгоритму.

Этап 1. Анализ публикаций, касающихся исследований кишечной микробиоты у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями. Для поиска использовали ключевые слова *microbiome*, *intestinal microbiota*, *chronic noncommunicable diseases*, *inflammatory bowel disease*, *ulcerative colitis*, *Crohn's disease*, *celiac disease*, *allergic diseases*. Также поиск исследований, соответствующих перечисленным терминам, проводили среди списков литературы и ссылок в выбранных публикациях. Изучены 2 240 названий и тезисов статей, выбранных при первоначальном поиске по ключевым словам. Детально проанализированы 63 публикации, которые соответствовали критериям включения.

Этап 2. Анализ публикаций, посвященных исследованиям микробиоты кишечника на фоне паразитарной инвазии, включающих клинические и экспериментальные данные. Применяли ключевые слова *microbiome*, *intestinal microbiota*, *helminthiasis*, *helminth*, *hookworm infection*, *nematode*, *trematode*. На данном этапе рассмотрены 64 публикации, для детального анализа авторами отобраны пять, описывающие клинические данные, и 12 исследований на животных моделях.

Этап 3. Анализ эпидемиологических исследований, отобранных на первом и втором этапах, посвященных изучению разнообразия кишечной микробиоты у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями на фоне гельминтных инвазий. Проанализированы пять публикаций.

Для подготовки обзора в анализ включены публикации, отвечающие следующим критериям: молекулярно-генетический метод идентификации микроорганизмов; наличие данных о составе микробиоты; полнота описания схемы исследования, включая характеристику выборки, критерии отбора, наличие группы контроля; открытый доступ к полному тексту статьи. Критериями исключения являлись указание на использование культурального метода идентификации микроорганизмов, а также отсутствие требуемых данных в тексте статьи.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Микробиота кишечника играет важную роль в развитии иммунной системы, способствует поддержанию кишечного эпителиального барьера и обеспечивает устойчивость к колонизации энтеропатогенами [13–15]. Видовое разнообразие

микробиоты зависит от генотипа человека, возраста, состояния здоровья, диеты, применения антибиотиков, климатогеографических особенностей и многих других факторов. Изменения в образе жизни и рационе современного человека, улучшение гигиенических условий и нерациональное использование антибактериальных препаратов оказывают воздействие на разнообразие микробиоты кишечника, что может играть роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника [16, 17].

По данным метаанализа 40 исследований, городские жители имеют повышенный риск развития язвенного колита и болезни Крона в сравнении с сельскими жителями [18]. Изучение состава микробиоты кишечника у генетически сходных популяций африканцев показало, что представленность бактерий типа *Prevotella* увеличена у проживающих в сельских условиях в сравнении

с городской выборкой [19]. В другом исследовании показано, что богатая полисахаридами диета у детей, проживающих в сельской местности Западной Африки (Буркина-Фасо), связана с увеличением представленности бактерий типов *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* и уменьшением содержания *Firmicutes* и *Proteobacteria* в сравнении с детьми из городской выборки, в диете которых преобладают продукты с высоким содержанием белка животного происхождения, сахара и жиров [20]. В свою очередь, в эпидемиологических и экспериментальных исследованиях недостаточное потребление пищевых волокон рассматривается в качестве фактора риска развития воспалительных заболеваний кишечника [21–23].

Ряд исследований свидетельствует о различных изменениях микробиоты кишечника у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника в сравнении со здоровыми (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Исследования микробиоты на фоне воспалительных заболеваний кишечника (клинические данные) Studying the microbiota against the background of inflammatory diseases of the intestine (clinical data)				
№	Заболевание Disease	Выборка, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Результаты исследования микробиоты Results of microbiota investigation	Автор, год публикации Author, year of the publication
1	Язвенный колит, болезнь Крона Ulcerative colitis, Crohn's disease	Взрослые, 345 Adults, 345	↑ <i>Bacteroides</i> , Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i>)	A. Swidsinski, 2002
2	Язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника Ulcerative colitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome (IBS)	Взрослые, 110 Adults, 110	↑ <i>Bacteroides</i> (более 60% <i>Bacteroides fragilis</i>), ↑ <i>Eubacterium rectale</i> у пациентов с СРК <i>Eubacterium rectale</i> in patients with IBS	A. Swidsinski, 2005
3	Язвенный колит, болезнь Крона Ulcerative colitis, Crohn's disease	Взрослые, 190 Adults, 190	↑ <i>Proteobacteria</i> , <i>Bacillus</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i> and <i>Lachnospiraceae</i>	D.N. Frank, 2007
4	Целиакия Celiac disease	Дети, 38 Children, 38	↑ <i>Bacteroides-Prevotella</i> and <i>Escherichia coli</i> (in active form), ↓ <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>	I. Nadal, 2007
5	Целиакия Celiac disease	Дети Children	↑ <i>Bacteroides</i> and <i>Clostridium leptum</i> , <i>E. coli</i> and <i>Staphylococcus</i> , ↓ <i>Bifidobacterium</i>	M.C. Collado, 2009
6	Целиакия Celiac disease	Дети, 64 Children, 64	↑ <i>Bacteroides-Prevotella</i> ↓ <i>Bifidobacterium</i> , <i>F. prausnitzii</i> , <i>C. histolyticum</i> , <i>C. lituseburense</i>	Giada DePalma, 2010
8	Целиакия Celiac disease	Дети 40 Children, 40	↑ <i>Bacteroides dorei</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium animalis subspecies lactis</i> ↓ <i>Bacteroides distasonis</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> , <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i>	E. Sánchez, 2010

Окончание табл. 1
End of table 1

№	Заболевание Disease	Выборка, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Результаты исследования микробиоты Results of microbiota investigation	Автор, год публикации Author, year of the publication
9	Болезнь Крона Crohn's disease	Взрослые, 32 Adults, 32	↑ <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Proteobacteria</i> ↓ <i>Ruminococcus bromii</i> , <i>Oscillibacter valericigenes</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Eubacterium rectale</i>	S. Mondot, 2011
10	Воспалительные заболевания кишечника Inflammatory diseases of the intestine	Взрослые, 56 Adults, 56	↑ <i>Fusobacterium</i> spp., <i>F. nucleatum</i>	J. Strauss, 2011
11	Целиакия Celiac disease	Дети, 58 Children, 58	↑ <i>B. fragilis</i> . <i>Parabacteroides distasonis</i> (mostly in patients with active celiac disease) ↓ <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Bacteroides finegoldii</i>	E. Sánchez, 2012
12	Целиакия Celiac disease	Взрослые и дети, 26 Children and adults, 26	↑ <i>Prevotellamela ninogenica</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>Serratia</i> spp. ↓ <i>P. oralis</i> , <i>R. bromii</i> , <i>P. cinnamivorans</i> , <i>Proteus</i> , <i>C. stercorarium</i>	J. Cheng, 2013

Примечание. СРК – синдром раздраженного кишечника; ↑ – увеличение; ↓ – снижение.
Note. IBS – irritable bowel syndrome; ↑ – increase; ↓ – decrease.

У пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона в микробиоте кишечника снижена представленность Bacteroidetes и Lachnospiraceae и одновременно повышено содержание Proteobacteria и *Bacillus* в сравнении с контрольной группой. В образцах тонкого кишечника, полученных путем биопсии, у больных воспалительными заболеваниями кишечника более широко представлены типы Proteobacteria, Actinobacteria и снижено содержание бактерий рода *Bacillus*. При этом наличие воспалительного заболевания кишечника не влияло на содержание бактерий Bacteroidetes, Enterobacteriaceae [24, 25]. В другом исследовании показано, что увеличение представленности бактерий вида *Fusobacterium nucleatum* ассоциировано с наличием воспалительных заболеваний кишечника [26].

У больных, страдающих целиакией, в период обострения в двенадцатиперстной кишке установлено повышение содержания бактерий типов Bacteroides и Prevotella, а также *Escherichia coli* и снижена представленность *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* по сравнению со здоровыми. Однако соотношение данных типов бактерий не различалось у больных целиакией в периоде ремиссии на фоне длительного соблюдения строгой безглютеновой диеты и у представителей группы контроля [27]. В ходе другого исследования анализ кишечной микробиоты у детей показал, что в группе больных целиакией доминирует *Bacteroides fragilis* в сравнении с образцами контрольной группы, и эти различия сохранялись

даже после длительного соблюдения безглютеновой диеты [28].

Следует отметить, что различия наблюдаемых изменений микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника могут быть связаны с особенностями дизайна исследований, методами анализа проб и др. [29]. Однако большинство исследований продемонстрировали снижение разнообразия микробиотических сообществ у больных воспалительными заболеваниями кишечника, преимущественно за счет уменьшения содержания бактерий типа Firmicutes (*Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii*) и увеличение представленности Proteobacteria в сравнении со здоровыми индивидами [29, 30]. Остается спорным, являются ли изменения микробиоты причиной или последствием воспаления в кишечнике.

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об ассоциации кишечной микробиоты с развитием колоректального рака. Анализ образцов опухолевой ткани у больных раком прямой кишки показал увеличение содержания бактерий рода *Fusobacterium*, в большей степени видов *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium mortiferum* и *Fusobacterium perfoetens*, и уменьшение представленности Bacteroidetes и Firmicutes в сравнении с образцами непораженной ткани толстой кишки [31].

Влияние кишечной микробиоты на организм человека не ограничивается только местом ее

непосредственного обитания. В настоящее время появляется все больше исследований о возможной взаимосвязи кишечной микробиоты с хроническими неинфекционными болезнями не только желудочно-кишечного тракта, но и бронхолегочной, нервной и сердечно-сосудистой систем [5, 32, 33]. В экспериментальном исследовании показано, что мыши, лишённые микробиоты кишечника (под воздействием антибактериальных препаратов), имеют повышенный риск развития аллергии [34].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕЛЬМИНТЫ – МИКРОБИОТА

В исследованиях на животных моделях показано, что гельминты снижают активность воспаления в слизистой оболочке кишечника при болезни Крона и язвенном колите. Так, заражение мышей гельминтами *Trichinella spiralis*, *Heligmosomides polygyrus* или *Schistosoma mansoni*, с последующей индукцией язвенного колита, ассоциировано с более легким течением данной болезни у инвазированных мышей в сравнении с неинвазированными [35–37].

Одним из патогенетических механизмов модуляции иммунного ответа паразитами, возможно, является модификация микробиоты желудочно-кишечного тракта с увеличением содержания бактерий, обладающих противовоспалительными свойствами [16, 38]. Установлено, что ряд бактерий, таких как *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium*

infantis, *Clostridium* spp. и *Lactobacillus* spp. [39], а также нематоды *Heligmosomoides polygyrus* [40] вызывают супрессию T-регуляторных клеток.

У мышей, инвазированных гельминтом *Heligmosomoides polygyrus*, в микробиоте кишечника зарегистрированы более высокие количество бактерий семейств Lactobacillaceae и Enterobacteriaceae и уменьшение представленности бактерий родов *Eubacterium* и *Clostridium* в сравнении с неинвазированными [37]. Инвазия нематодой *Trichuris muris* у мышей приводила к увеличению числа Lactobacillaceae в подвздошной кишке [41]. При инвазии *Trichuris suis* у лабораторных свиней были выявлены значительные изменения кишечной микробиоты и ассоциация с обострением кампилобактериоза [42, 43].

При исследовании микробиоты образцов стула с использованием ампликонного секвенирования бактериального гена 16S рРНК у детей с инвазией *T. trichiura*, не выявлено значимых различий в составе сообществ бактерий при сравнении с группой детей без инвазии. Однако при сочетании инвазии *T. trichiura* и *A. lumbricoides* зарегистрировано снижение представленности видов бактерий, относящихся к классу Clostridia [44]. Позже, в другом исследовании, выявлено более высокое видовое разнообразие кишечника у сельских жителей Малайзии, поражённых *T. trichiura*, *A. lumbricoides* и другими нематодами, в сравнении с неинфицированным населением [45] (табл. 2).

Таблица 2
Table 2

Обзор публикаций по исследованиям микробиоты на фоне паразитарных инвазий (клинические данные)
Review of publications on microbiota investigation against the background of parasitic invasions (clinical data)

№	Гельминтная инвазия Helminth invasion	Выборка, n Number of patients, n	Результаты исследования микробиоты Results of microbiota investigation	Автор, год публикации Author, year of the publication
1	<i>A. lumbricoides</i> and <i>T. trichiura</i>	Дети, 97 Children, 97	Не выявлено значимого воздействия при инвазии <i>T. trichiura</i> . No statistically significant effect has been detected in <i>T. trichiura</i> invasion. Снижение таксономического разнообразия и ↑ <i>Streptococcus</i> spp. при инвазии <i>A. lumbricoides</i> и <i>T. trichiura</i> , ↓ <i>Clostridia</i> Decrease in taxonomic diversity and ↑ <i>Streptococcus</i> spp. In invasion with <i>A. lumbricoides</i> and <i>T. trichiura</i> , ↓ <i>Clostridia</i>	P. Cooper, 2013
2	<i>Trichuris</i> spp. + <i>Ascaris</i> spp.	Взрослые и дети, 51 Adults and children, 51	↑ Paraprevotellaceae, Mollicutes, <i>Bacteroidales</i> , <i>Alphaproteobacteria</i> , ↓ <i>Bifidobacterium</i>	S.C. Lee, 2014
3	<i>Necator americanus</i>	Взрослые, страдающие целиакией Adults with celiac disease	Не выявлено значимого воздействия No statistically significant effect detected	C. Cantacessi, 2014

№	Гельминтная инвазия Helminth invasion	Выборка, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Результаты исследования микробиоты Results of microbiota investigation	Автор, год публикации Author, year of the publication
4	<i>Necator americanus</i>	Взрослые, страдающие целиакией, 8 Adults with celiac disease, 8	↑Bacteroidetes, Lachnospira ↓Firmicutes, Tenericutes, Erysipelotrichi, Clostridia, Ruminococcus	P. Giacomini, 2015
5	<i>Schistosoma haematobium</i>	Дети, 139 Children, 139	Не выявлено значимого воздействия No statistically significant effect detected	G.L. Kay, 2015
6	<i>Necator americanus</i>	Взрослые, страдающие целиакией Adults with celiac disease	↑Bacteroidia, Flavobacteria, Flavobacteriales	P. Giacomini, 2016
7	<i>Opisthorchis viverrini</i>	Взрослые, страдающие холангиокарциномой, 60 Adults with cholangiocarcinoma, 60	↑Bifidobacteriaceae, Enterobacteriaceae и Enterococcaceae	K.R. Chng, 2016
8	<i>Opisthorchis felinus</i>	Взрослые с желчнокаменной болезнью, 28 Adults with gallstone disease	↑ <i>Klebsiella</i> spp., <i>Aggregatibacter</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Treponema</i> spp., <i>Haemophilus parainfluenzae</i> and <i>Staphylococcus equorum</i> . Detected only in infected patients: <i>Veillonella dispar</i> , <i>Paracoccus aminovorans</i> , <i>Parabacteroides distasonis</i> , <i>Sphingomonas changbaiensis</i> , <i>Cellulosimicrobium</i> spp., <i>Phycococcus</i> spp. ↓ <i>Flectobacillus</i> , <i>Xanthobacter</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Streptomyces</i> . Detected only in non-infected patients: <i>Jeotgaliococcus psychrophilus</i> , <i>Treponemaso cranski</i>	I.V. Saltykova, 2016

Изучение микробиотического сообщества при описторхозной инвазии было впервые проведено на животных моделях. В рамках экспериментального исследования установлено, что у инвазированных хомяков в образцах фекалий отмечалось увеличение представленности бактерий семейств Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Lactobacillaceae и уменьшение Porphyromonadaceae, Erysipelotrichaceae и Eubacteriaceae при сравнении с образцами от неинвазированных животных [46]. Позже в исследовании на лабораторных животных (хомяки) выявлена ассоциация инвазии *O. viverrini* с присутствием микроорганизмов *Helicobacter pylori*, *Helicobacter hepaticus* и *Helicobacter bilis* в желчных путях и кишечнике по сравнению неинфицированными [47].

В исследованиях с участием пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью, показано, что наличие инвазии *O. felinus* приводит к изменению микробиотического состава желчи, а именно к более высокому содержанию *Klebsiella* spp., *Aggregatibacter* spp., *Lactobacillus* spp., *Treponema* spp., *Haemophilus parainfluenzae* и *Staphylococcus*

equorum. Ряд микроорганизмов (*Veillonella dispar*, *Paracoccus aminovorans*, *Parabacteroides distasonis*, *Sphingomonas changbaiensis*, *Cellulosimicrobium* spp., *Phycococcus* spp.), обнаруженных при инвазии описторхисами, не идентифицирован у неинвазированных индивидов [48].

В доступной литературе имеются результаты изучения микробиоты желчных протоков у больных холангиокарциномой на фоне инфекции *O. viverrini* и неинвазированных лиц. При этом у пациентов с холангиокарциномой на фоне инвазии *O. viverrini* установлено повышение представленности бактерий семейств Bifidobacteriaceae, Enterobacteriaceae и Enterococcaceae в сравнении с неинфицированными больными [49].

В отечественной литературе опубликованы клинические данные, свидетельствующие о том, что инвазия *O. felinus* у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника усугубляет функционально-морфологические нарушения в желудке и тонкой кишке [50]. В другом исследовании показано, что на фоне хронического описторхоза преобладают менее агрессивные формы болезни Крона [51]. Исследований, на-

правленных на изучение вариабельности микробиоты на фоне описторхоза при воспалительных заболеваниях кишечника, в настоящее время недостаточно.

Вариабельность микробиоты, ассоциированная с описторхозной инвазией, с одной стороны, характеризуется более высокой представленностью бактерий, обладающих противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [37, 38, 41]. С другой стороны, согласно исследованиям, мариты *O. viverrini* являются переносчиками бактерий рода *Helicobacter*, некоторые их виды можно отнести к онкогенной микрофлоре. Так, в соответствии с классификацией Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), *Helicobacter pylori* является канцерогеном (<http://monographs.iarc.fr>). В некоторых исследованиях показана ассоциация инфекции *Helicobacter hepaticus* и *Helicobacter bilis* с развитием опухолей желчных протоков [52]. Хронический описторхоз сопровождается повышением IL-6, что способствует развитию перидуктального фиброза у инвазированных индивидов [53]. Инвазия *O. viverrini* является одним из значимых факторов риска развития холангиоцеллюлярного рака [53]. В экспериментальных моделях показано, что инвазия *O. felineus* также ассоциирована с такими патологическими изменениями желчных протоков, как гиперплазия эпителия и перидуктальный фиброз, которые могут предшествовать холангиокарциноме [54].

ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Способность гельминтов оказывать супрессивное действие на развитие некоторых аллергических и воспалительных заболеваний в настоящее время рассматривается в качестве новых возможностей профилактики и терапии данных болезней.

Так, получены положительные результаты лечения болезни Крона и язвенного колита с использованием экспериментального инфицирования гельминтами *Necator americanus* и *Trichuris suis* [35, 36]. В другом интервенционном исследовании инфицирование нематодами *Necator americanus* повышало толерантность к глютену у больных целиакией [55]. Опубликованы данные клинических испытаний эффективности инвазии *Trichuris suis* при аллергических болезнях, рассеянном склерозе, а также применения инвазирования *Necator americanus* в качестве потенциального метода лечения аллергического ринита и астмы [56]. У пяти пациентов с рассеянным скле-

розом после инвазирования *Trichuris suis* (пероральное инфицирование яйцами гельминта) в течение 3 мес зарегистрировано уменьшение повреждений головного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии [57]. Напротив, в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 100 больных аллергическим ринитом, при инвазии *Trichuris suis* отмечалось развитие клиники гельминтоза в виде расстройств желудочно-кишечного тракта, без значимой динамики в течении ринита [58]. В другом исследовании заражение больных бронхиальной астмой возбудителем *Necator americanus* не привело к уменьшению симптомов заболевания [59].

В настоящее время преждевременны выводы относительно эффективности и безопасности экспериментального инфицирования гельминтами в целях терапии хронических неинфекционных заболеваний (воспалительные заболевания кишечника, аллергические болезни) в связи с малой численностью изучаемых групп и ограниченной продолжительностью наблюдения. Несмотря на полученные положительные результаты «гельминтотерапии» воспалительных заболеваний кишечника и рассеянного склероза, данная терапевтическая стратегия имеет очевидные недостатки, включая абдоминальный, диспепсический синдром, необходимость контроля интенсивности инвазии.

Что касается аллергических болезней дыхательных путей, то трансплантация модифицированной гельминтом микробиоты при отсутствии экспериментального инвазирования снижает уровень провоспалительных цитокинов у мышей-реципиентов в модели бронхиальной астмы, что может рассматриваться как более безопасный подход в профилактике обострений данной патологии [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты современных исследований, следует сделать вывод, что снижение распространенности гельминтозов в популяции рассматривается в качестве одного из факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний, включая аллергические, аутоиммунные болезни, воспалительные заболевания кишечника. Эпидемиологические и экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли гельминтов в регуляции иммунного ответа и снижении активности воспаления при аллергических и аутоиммунных болезнях. Раскрытие механизмов взаимодействия микробиоты пищеварительного тракта организма хозяина на фоне гельминтных

инвазий представляет перспективу разработки новых превентивных и терапевтических стратегий в отношении хронических неинфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388 (10053): 1659–1724. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
- Maizels R.M. Infections and allergy – helminths, hygiene and host immune regulation. *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17 (6): 656–661. DOI: 10.1016/j.coi.2005.09.001.
- Maslowski K.M., Mackay C.R. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat. Immunol.* 2011; 12 (1): 5–9. DOI: 10.1038/ni0111-5.
- Zeissig S., Blumberg R.S. Commensal microbial regulation of natural killer T cells at the frontiers of the mucosal immune system. *FEBS Lett.* 2014; 588 (22): 4188–4194. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.06.042.
- Rook G.A. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2011 Feb.; 42 (1): 5–15. DOI: 10.1007/s12016-011-8285-8.
- Feary J., Britton J., Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2011; 66 (4): 569–578. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02512.x.
- Cooper P.J., Chico M.E., Rodrigues L.C., Ordonez M., Strachan D., Griffin G.E., Nutman T.B. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (5): 995–1000. PMID: 12743563.
- Fedorova O.S., Janse J.J., Ogorodova L.M., Fedotova M.M., Achterberg R.A., Verweij J.J., Fernández-Rivas M., Versteeg S.A., Potts J., Minelli C., van Ree R., Burney P., Yazdanbakhsh M. *Opisthorchis felinus* negatively associates with skin test reactivity in Russia-EuroPrevall-International Cooperation Study. *Allergy*. 2017; 72 (7): 1096–1104. DOI: 10.1111/all.13120.
- Leonardi-Bee J., Pritchard D., Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (5): 514–523. DOI: 10.1164/rccm.200603-331.
- Maizels R.M., Yazdanbakhsh M. Immune Regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3 (9): 733–744. DOI: 10.1038/nri1183.
- Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э., Федорова О.С., Деев И.А., Кремер Е.Э. Влияние инвазии *Opisthorchis felinus* на иммунный ответ при бронхиальной астме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010; 9 (3): 85–90. [Ogorodova L.M., Frejdin M.B., Sazonov A.E., Fedorova O.S., Deev I.A., Kremer E.E. *Opisthorchis felinus* invasion influence on immunity in bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2010; 9 (3): 85–90 (in Russ.)].
- Елисеєва О.В., Кремер Е.Э., Огородова Л.М., Федорова О.С., Деев И.А. Клеточный иммунный ответ у детей, страдающих бронхиальной астмой, в сочетании с хронической описторхозной инвазией. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011; 3 (2): 15–19. [Eliseeva O.V., Kremer E.E., Ogorodova L.M., Fedorova O.S., Deev I.A. Cellular immune response in children suffering from bronchial asthma in combination with chronic opisthorchiasis invasion. *Voprosy Diagnostiki v Peditrii*. 2011; 3 (2): 15–19 (in Russ.)].
- Round J., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (27): 12204–12209. DOI: 10.1073/pnas.0909122107.
- Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y., Cheng G., Yamasaki S., Saito T., Ohba Y., Taniguchi T., Takeda K., Hori S., Ivanov I.I., Umesaki Y., Itoh K., Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 2011; 331 (6015): 337–341. DOI: 10.1126/science.1198469.
- O’Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006; 7: 688–693. DOI: 10.1038/sj.embor.7400731.
- Weinstock J.V., Elliott D.E. Helminths and the IBD hygiene hypothesis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15 (1): 128–133. DOI: 10.1002/ibd.20633.
- Zuo T., Kamm M.A., Colombel J.F., Ng S.C. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15 (7): 440–452. DOI: 10.1038/s41575-018-0003-z.
- Soon I.S., Molodecky N.A., Rabi D.M., Ghali W.A., Barkema H.W., Kaplan G.G. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 51. DOI: 10.1186/1471-230X-12-51.
- Zoetendal E.G., Puylaert P.G.B., Ou J., Vipperla K., Brouard F.M., Ruder E.H., Newton K., Carbonero F., Gaskins H.R., Vos W.M. de, O’Keefe S.J. Distinct microbiotas are present in urban and rural native South Africans, and in African Americans. *Gastroenterology*. 2013; 144 (5): S347. DOI: 10.1016/S0016-5085(13)61277-9.
- De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (33): 14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107.
- Galvez J., Rodríguez-Cabezas M.E., Zarzuelo A. Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005; 49 (6): 601–608. DOI: 10.1002/mnfr.200500013.
- Pituch-Zdanowska A., Banaszkiwicz A., Albrecht P. The role of dietary fibre in inflammatory bowel disease.

- Prz. Gastroenterol.* 2015; 10 (3): 135–141. DOI: 10.5114/pg.2015.52753.
23. Hou J.K., Abraham B., El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.* 2011 Apr.; 106 (4): 563–573. DOI: 10.1038/ajg.2011.44.
 24. Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A., Swidsinski S., Loening-Baucke V., Ortner M., Weber J., Hoffmann U., Schreiber S., Dietel M., Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2002; 122 (1): 44–54.
 25. Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (34): 13780–13785.
 26. Strauss J., Kaplan G.G., Beck P.L., Rioux K., Panaccione R., Devinney R., Lynch T., Allen-Vercoe E. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17 (9): 1971–1978. DOI: 10.1002/ibd.21606.
 27. Nadal I., Donat E., Ribes-Koninckx C., Calabuig M., Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J. Med. Microbiol.* 2007; 56 (Pt 12): 1669–1674. DOI: 10.1099/jmm.0.47410-0.
 28. Sanchez E., Laparra J., Sanz Y. Discerning the role of *Bacteroides fragilis* in celiac disease pathogenesis. *App. and Environ. Microbiol.* 2012; 78: 6507–6515. DOI: 10.1128/AEM.00563-12.
 29. Matsuoka K., Hibi T. Treatment guidelines in inflammatory bowel disease: the Japanese perspectives. *Dig. Dis.* 2013; 31 (3-4): 363–367. DOI: 10.1159/000354696.
 30. Manichanh C., Borrueal N., Casellas F., Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012 Oct.; 9 (10): 599–608. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152.
 31. Kostic A.D., Chun E., Robertson L. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe.* 2013 Aug. 14; 14 (2): 207–215. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.007.
 32. Shukla S.D., Budden K.F., Neal R., Hansbro P.M. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *Clin. Transl. Immunology.* 2017; 6 (3): e133. DOI: 10.1038/cti.2017.6.
 33. Петров В.А., Алифирова В.М., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Жукова Н. Г., Дорофеева Ю.Б., Тяхт А.В., Алтухов И.А., Кострюкова Е.С., Титова М.А., Мирнова Ю.С., Ижболдина О.П., Никитина М.А., Перевозчикова Т.В., Файт Е.А., Сазонов А.Э. Сравнительный анализ кишечной микробиоты при болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (5): 113–125. [Petrov V.A., Alifirova V.M., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Zhukova N.G., Dorofeeva Y.B., Tyakht A.V., Altukhov I.A., Kostryukova E.S., Titova M.A., Mironova Y.S., Izhboldina O.P., Nikitina M.A., Perevozchikova T.V., Fait E.A., Sazonov A.E. Comparison study of gut microbiota in case of Parkinson's disease and other neurological disorders. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15 (5): 113–125 (in Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2016-5-113-125.
 34. Herbst T., Sichelstiel A., Schär C., Yadava K., Bürki K., Cahenzli J., McCoy K., Marsland B.J., Harris N.L. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (2): 198–205. DOI: 10.1164/rcm.201010-1574OC.
 35. Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F., Thompson Jr., Weinstock J.V. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2005; 54 (1): 87–90. DOI: 10.1136/gut.2004.041749.
 36. Croese J., Giacomini P., Navarro S., Clouston A., McCann L., Dougall A., Ferreira I., Susianto A., O'Rourke P., Howlett M., McCarthy J., Engwerda C., Jones D., Loukas A. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (2): 508–516. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.022.
 37. Reynolds L.A., Smith K.A., Filbey K.J., Harcus Y., Hewitson J.P., Redpath S.A., Valdez Y., Yebra M.J., Finlay B.B., Maizels R.M. Commensal-pathogen interactions in the intestinal tract: *Lactobacilli* promote infection with, and are promoted by, helminth parasites. *Gut. Microbes.* 2014; 5 (4): 522–532. DOI: 10.4161/gmic.32155.
 38. Walk S.T., Blum A.M., Ewing S.A., Weinstock J.V., Young V.B. Alteration of the murine gut microbiota during infection with the parasitic helminth, *Heligmosomoides polygyrus*. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010; 16 (11): 1841–1849. DOI: 10.1002/ibd.21299.
 39. Brosschot T.P., Reynolds L.A. The impact of a helminth-modified microbiome on host immunity. *Mucosal. Immunol.* 2018; 11 (4): 1039–1046. DOI: 10.1038/s41385-018-0008-5.
 40. Grainger J.R., Smith K.A., Hewitson J.P., McSorley H.J., Harcus Y., Filbey K.J., Finney C.A., Greenwood E.J., Knox D.P., Wilson M.S., Belkaid Y., Rudensky A.Y., Maizels R.M. Helminth secretions induce de novo T cell Foxp3 expression and regulatory function through the TGF- β pathway. *J. Exp. Med.* 2010; 207 (11): 2331–2341. DOI: 10.1084/jem.20101074.
 41. Holm J.B., Sorobetea D., Kiilerich P., Ramayo-Caldas Y., Estellé J., Ma T., Madsen L., Kristiansen K., Svensson-Frej M. Chronic *Trichuris muris* infection decreases diversity of the intestinal microbiota and concomitantly increases the abundance of *Lactobacilli*. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125495. DOI: 10.1371/journal.pone.0125495.
 42. Li R.W., Wu S., Li W., Navarro K., Couch R.D., Hill D., Urban J. Jr. Alterations in the porcine colon microbiota induced by the gastrointestinal nematode *Trichuris suis*. *Infect Immun.* 2012; 80 (6): 2150–2057. DOI: 10.1128/IAI.00141-12.

43. Wu S., Li R.W., Li W., Beshah E., Dawson H.D., Urban J.F.r. Worm burden-dependent disruption of the porcine colon microbiota by *Trichuris suis* infection. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35470. DOI: 10.1371/journal.pone.0035470.
44. Cooper P., Walker A.W., Reyes J., Chico M., Salter S.J., Vaca M., Parkhill J. Patent human infections with the whipworm, *Trichuris trichiura*, are not associated with alterations in the faecal microbiota. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e76573. DOI: 10.1371/journal.pone.0076573.
45. Lee S.C., Tang M.S., Lim Y.A., Choy S.H., Kurtz Z.D., Cox L.M., Gundra U.M., Cho I., Bonneau R., Blaser M.J., Chua K.H., Loke P. Helminth colonization is associated with increased diversity of the gut microbiota. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8 (5): e2880. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002880.
46. Plieskatt J.L., Deenonpoe R., Mulvenna J.P., Krause L., Sripa B., Bethony J.M., Brindley P.J. Infection with the carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* modifies intestinal and biliary microbiome. *FASEB J.* 2013; 27 (11): 4572–4584. DOI: 10.1096/fj.13-232751.
47. Deenonpoe R., Chomvarin C., Pairojkul C., Chamgramol Y., Loukas A., Brindley P.J., Sripa B. The Carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* is a reservoir for species of *Helicobacter*. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015; 16 (5): 1751–1758. PMID: PMC4945248.
48. Saltykova I.V., Petrov V.A., Logacheva M.D., Ivanova P.G., Merzlikin N.V., Sazonov A.E., Ogorodova L.M., Brindley P.J. Biliary microbiota, gallstone disease and infection with *Opisthorchis felinus*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10 (7): e0004809. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004809.
49. Chng K.R., Chan S.H., Ng A.H.Q., Li C., Jusakul A., Bertrand D., Wilm A., Choo S.P., Tan D.M.Y., Lim K.H., Soetinko R., Ong C.K., Duda D.G., Dima S., Popescu I., Wongkham C., Feng Z., Yeoh K.G., Teh B.T., Yongvanit P., Wongkham S., Bhudhisawasdi V., Khuntikeo N., Tan P., Pairojkul C., Ngeow J., Nagarajan N. Tissue microbiome profiling identifies an enrichment of specific enteric bacteria in *Opisthorchis viverrini* associated cholangiocarcinoma. *EBio Medicine*. 2016; 8: 195–202. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.034.
50. Глинская О.Н. Клинико-функциональное состояние желудка и тонкой кишки у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с хроническим описторхозом: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2007: 216. [Glinskaja O.N. Clinical and functional state of the stomach and small intestine in patients with chronic inflammatory diseases of the bowel in combination with chronic opisthorchiasis [dissertation]. Tomsk, 2007. 216. (in Russ.)].
51. Светлова И.О., Валуjsких Е.Ю. Влияние описторхисной инвазии на клинические проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника. *Бюллетень СО РАМН*. 2009; 3 (137): 76–80. [Svetlova I.O., Valujskih E.Ju. Effect of *Opisthorchis felinus* invasion on clinical manifestations of inflammatory bowel diseases. *Бюллетень СО РАМН*. 2009; 3 (137): 76–80 (in Russ.)].
52. Matsukura N., Yokomuro S., Yamada S., Tajiri T., Sundo T., Hadama T., Kamiya S., Naito Z., Fox J.G. Association between *Helicobacter bilis* in bile and biliary tract malignancies: *H. bilis* in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. *Jpn. J. Cancer Res.* 2002; 93 (7): 842–847. PMID: PMC5927065.
53. Sripa B., Brindley P.J., Mulvenna J., Laha T., Smout M.J., Mairiang E., Bethony J.M., Loukas A. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* – multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol.* 2012; 28 (10): 395–407. DOI: 10.1016/j.pt.2012.07.006.
54. Pakharukova M.Y., Laha T., Sripa B., Maksimova G.A., Rinaldi G., Brindley P.J., Mordvinov V.A., Amaro T., Santos L.L., Costa J.M., Vale N. Infection with *Opisthorchis felinus* induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model. *Carcinogenesis*. 2017; 38 (9): 929–937. DOI: 10.1093/carcin/bgx042.
55. Croese J., O'Neil J., Masson J., Cooke S., Melrose W., Pritchard D., Speare R. A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut*. 2006; 55: 136–137. DOI: 10.1136/gut.2005.079129.
56. Wammes L.J., Mpairwe H., Elliott A.M., Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14 (11): 1150–1162. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70771-6.
57. Fleming J.O., Isaak A., Lee J.E., Luzzio C.C., Carrithers M.D., Cook T.D., Field A.S., Boland J., Fabry Z. Probiotic helminth administration in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 1 study. *Mult. Scler.* 2011; 17 (6): 743–754. DOI: 10.1177/1352458511398054.
58. Bager P., Arned J., Ronborg S., Wohlfahrt J., Poulsen L.K., Westergaard T., Petersen H.W., Kristensen B., Thamsborg S., Roepstorff A., Kapel C., Melbye M. *Trichuris suis* ova therapy for allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (1): 123–130. e1–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.006.
59. Feary J.R., Venn A.J., Mortimer K., Brown A.P., Hooi D., Falcone F.H., Pritchard D.I., Britton J.R. Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2010; 40 (2): 299–306. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03433.x.
60. Zaiss M.M., Rapin A., Lebon L., Dubey L.K., Mosconi I., Sarter K., Piersigilli A., Menin L., Walker A.W., Rougemont J., Paerewijck O., Geldhof P., McCoy K.D., Macpherson A.J., Croese J., Giacomin P.R., Loukas A., Junt T., Marsland B.J., Harris N.L. The intestinal microbiota contributes to the ability of helminths to modulate allergic inflammation. *Immunity*. 2015; 43 (5): 998–1010. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.012.

Сведения об авторах

Соколова Татьяна Сергеевна, аспирант, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1085-0733.

Федорова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-7130-9609.

Салтыкова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-0457-5392.

Петров Вячеслав Алексеевич, мл. науч. сотрудник, центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1085-0733.

Федотова Марина Михайловна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7655-7911.

Ковширина Юлия Викторовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-6818-9792.

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4449-4810.

Огородова Людмила Михайловна, д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2962-1076.

(✉) **Соколова Татьяна Сергеевна**, e-mail: rzhakovats@gmail.com.

Поступила в редакцию 11.02.2019
Подписана в печать 11.06.2019

Authors information

Sokolova Tatiana S., Postgraduate student, Division of Intermediate-Level Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1085-0733.

Fedorova Olga S., DM, Head of the Division, Division of Intermediate-Level Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-7130-9609.

Saltykova Irina V., PhD, Research Fellow, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0457-5392.

Petrov Vyacheslav A., Junior Research Fellow, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1085-0733.

Fedotova Marina M., PhD, Associate Professor, Division of Intermediate-Level Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7655-7911.

Kovshirina Yulia V., PhD, Associate Professor, Division of Infectious Diseases and Epidemiology, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6818-9792.

Deev Ivan A., DM, Professor, Division of Intermediate-Level Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4449-4810.

Ogorodova Ludmila M., DM, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Division of Intermediate-Level Pediatrics with a Course of Childhood Diseases, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2962-1076.

(✉) **Sokolova Tatiana S.**, e-mail: rzhakovats@gmail.com.

Received 11.02.2019
Accepted 11.06.2019