



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-66-71

УДК 616.345–002.44–092

Виром кишечника и язвенный колит: новые грани взаимодействия

Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Заставная А.А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (644099, Омск, Россия)

Virom of intestinal canal and ulcerative colitis: new facets of interaction

G. R. Bikbavova, M. A. Livzan, A. A. Zastavnaya

Omsk State Medical University (644099, Omsk, Russia)

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Заставная А.А. Виром кишечника и язвенный колит: новые грани взаимодействия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10): 66–71. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-66-71

For citation: G. R. Bikbavova, M. A. Livzan, A. A. Zastavnaya Virom of intestinal canal and ulcerative colitis: new facets of interaction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 66–71. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-66-71

✉ *Corresponding author:*

Бикбавова Галия Равильевна

Galiya R. Bicbavova

galiya1976@mail.ru

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней

Заставная Анастасия Александровна, студентка 5 курса лечебного факультета

Galiya R. Bicbavova, MD, Associate professor, Department of Hospital Therapy, Endocrinology

Maria A. Livzan, MD, Professor, Rector, Head of Faculty Therapy, Occupational Diseases Department

Anastasia A. Zastavnaya, Student of medical Faculty the 5th course

Резюме

Совокупность различных факторов образа жизни в эпоху постиндустриального общества оказывают существенное влияние на микробный пейзаж кишечника и приводит к изменению разнообразия его микробиоты при язвенном колите. Новые технологии секвенирования нуклеиновых кислот, инновационной статистики и биоинформатики постепенно меняют представления о этиологии и патогенезе ряда заболеваний, к которым относится и язвенный колит. Современные исследования демонстрируют, что помимо бактерий микробиота толстой кишки представлена эукариотическими и прокариотическими вирусами, которые вместе образуют виром кишечника и являются важной частью его микробной экосистемы. В условиях физиологического стресса количество бактериофагов и вирусов увеличивается, что приводит к нарушению всего динамического равновесия микробиоты желудочно-кишечного тракта. Открытие специфических микроорганизмов, ассоциированных с язвенным колитом прольет свет на его этиологию и позволит создать новые таргетные методы его лечения. Целью данного обзора является обобщение имеющейся информации об участии вирома в возникновении язвенного колита. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях проводился в системах PubMed и GoogleScholar по ключевым словам: язвенный колит, виром кишечника, микробиота толстой кишки. На сегодняшний день в литературе имеются малочисленные, но ценные сведения по данному вопросу, что требует дальнейшего накопления научных данных с последующей систематизацией полученной информации.

Ключевые слова: язвенный колит, микробиота кишечника, виром кишечника.

Summary

Various lifestyle facts influence on microbial landscape of gut and change variety of microbiota with ulcerative colitis. New technologies of nucleotide sequencing, innovating statistics and bioinformatics grade into presentation about etiology and pathogenesis of some illness, for example ulcerative colitis. Current studies demonstrate that microbiome of gut acquaint with eukaryotic and prokaryotic viruses, which make virome of gut and be much part of microbial eco-system of intestinal tract. Number of bacteriophages and viruses escalete in the context of environmental stress so microbiome of the digestive tract disturbed. When we open specific microbiota, which associated with etiology of ulcerative colitis, we will create new treatment modality. Drive of this review is generalization of information about involvement with virome in ulcerative colitis becoming. For searching the literature were use systems PubMed and GoogleScholar with keywords: ulcerative colitis, gut virome, gut microbiome. Nowadays in the literature have limited but necessary information about this question. It requires accumulation scientific facts for integrated data.

Keywords: ulcerative colitis, gut virome, gut microbiome.

В 21 веке заболеваемость язвенным колитом (ЯК) продолжает увеличиваться [1]. По данным глобальных и региональных статистических исследований The Global Burden of Disease число больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в мире в период с 1990 по 2017 год увеличилось с 3,7 до более чем 6,8 миллионов человек, причем 3,9 миллионов из них женщины [2]. Рост заболеваемости отмечается в странах Азии, Южной Америки и Индии, где постепенно распространяется западный образ жизни и питания [3,4].

Этиология ЯК остается неизвестной. Основной теорией патогенеза считается нарушение иммунорегуляции и активация иммунного ответа под воздействием определенных факторов внешней среды по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных к этому лиц [5]. Увеличение количества больных ЯК происходит параллельно с изменением образа жизни основных подходов к питанию в современном обществе. Общая концепция связи ЯК с питанием основана на данных эпидемиологических исследований и обозначается как «вестернизация» диеты. Существенную роль в возникновении ЯК играют следующие факторы: физиологические, географические, гигиенические, факторы окружающей среды, психологические, а также генетическая предрасположенность. Прием некоторых лекарственных препаратов рассматриваются с точки зрения внешних факторов риска, способствующих возникновению ЯК [6]. Совокупность различных факторов современного образа жизни оказывают существенное влияние на микробный пейзаж кишечника.

Организм человека содержит триллионы микробных клеток. Некоторые ученые предлагают рассматривать организм человека как некий остров, который заселяется различными микробными кишечными колониями, жизнедеятельность и состав которых зависит от температуры, влажности, значений pH, доступности кислорода, наличия питательных веществ и многих других факторов [7]. Наибольшая плотность заселения микробами отмечается в кишечнике, где микроорганизмы не просто существуют, а взаимодействуют, выстраивают сложные отношения. Из-за сосуществования на одной территории, они конкурируют между собой за питательные компоненты, паразитируют,

приспосабливаются друг к другу или, совместно развиваясь, усиливают функции друг друга (синергизм, симбиоз, антагонизм, паразитизм и пр.). Микробиота кишечника продуцирует ферменты, участвующих в метаболизме углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, синтезе витаминов, короткоцепочечных жирных кислот, антимикробных веществ, гормонов, аминокислот, а также в иммуномодуляции, детоксикации и эвакуаторной функции ЖКТ [8].

Большинство исследований сосредоточено на изучении роли бактериальной микрофлоры кишечника и ее связи с макроорганизмом. На основании молекулярного анализа методом секвенирования 16S рРНК известно, что микрофлора толстой кишки представлена 4 известными типами бактерий: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria. У взрослых преобладающими являются два типа: Bacteroidetes и Firmicutes [9]. Помимо бактерий, microbiota толстой кишки здорового человека состоит из вирусов, грибов, архей и протистов, которые являются не менее важной частью экосистемы кишечника (рисунок 1, 2) [10,11]. Грибковый компонент microbiota желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не всегда приносит вред макроорганизму. Например, *Saccharomyces cerevisiae*, успешно используется в медицине в качестве пробиотика [12]. В 2017 г. были опубликованные данные исследования [13], в котором указывается на уменьшение разнообразия как грибкового, так и бактериального компонента microbiota больных ВЗК, причем у больных ЯК эти изменения были выражены в большей степени, чем у пациентов страдающих болезнью Крона. До 10% всех анаэробов населяющих толстую кишку здорового человека – археи. Среди них преобладает *Methanobrevibacterium smithii* [14]. Некоторые исследования указывают на положительную роль архей на состоянии здоровья человека [15], в то время как ранее выполненные работы демонстрировали их провоспалительное действие за счет стимуляции роста патогенных бактерий [16]. Еще одна большая часть кишечной microbiota состоит из вирусов, которые заражают прокариотические и эукариотические клетки. Виром, как и бактериальный компонент microbiota, также зависит от диеты, географии проживания человека, факторов гигиены и окружающей среды, вида вскармливания

Рисунок 1.

Микробиота при воспалительных заболеваниях кишечника. В толстой кишке здорового человека микробиота представлена вирусами, бактериями, простистами и археями (левая часть рисунка). Разрушение эпителиального барьера приводит к транслокации микробов, что приводит к активации врождённого иммунного ответа и в конечном итоге к хроническому воспалению.

Рисунок сделан с помощью BioRender и SMART websites (Federica Ungaro с соавт., 2019 г.)

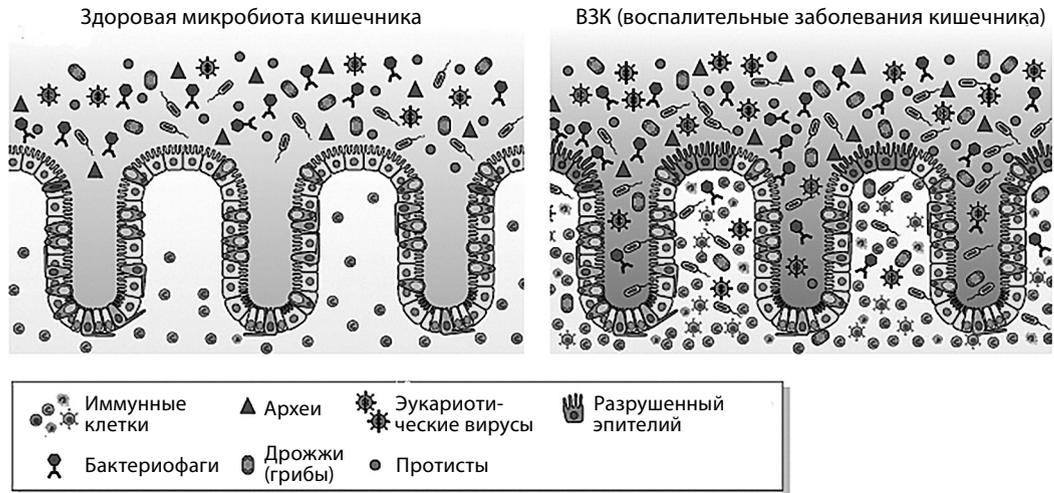
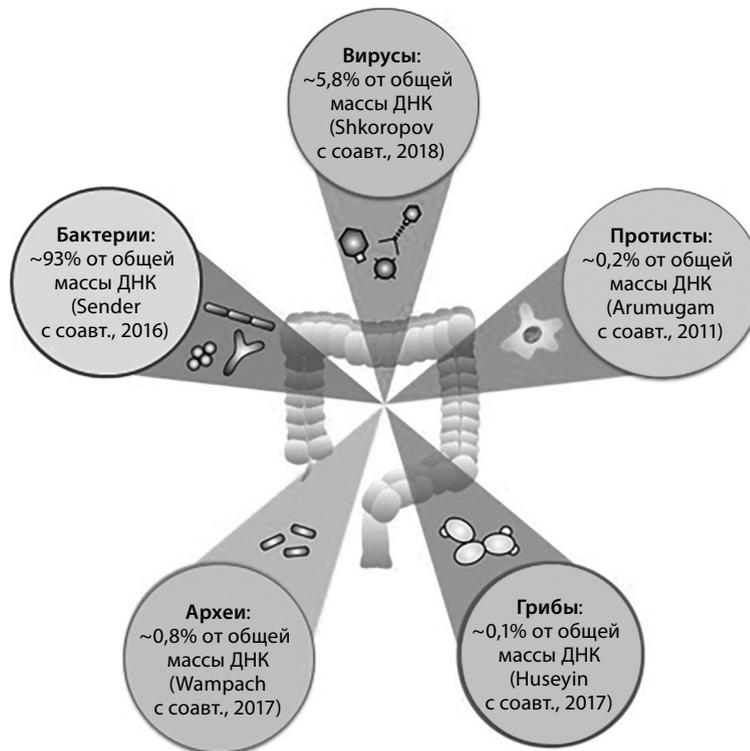


Рисунок 2.

Помимо бактерий, микробиота толстой кишки здорового человека состоит из вирусов, грибов, архей и протистов, которые являются не менее важной частью экосистемы кишечника.



в грудном возрасте [17]. Согласно данным ряда исследований количество фагов в кишечнике человека в целом составляет не менее 10^{15} [18]. Размеры вирусов очень малы, они занимают промежуточное положение между сложными химическими веществами и простейшими организмами. Вирусы не имеют органелл (рисунок 3). Установлено, что в составе виroma в начале жизни ребенка преобладают бактериофаги. Основная их роль у младенцев заключается в контроле над поддержанием физиологического бактериального баланса в биоценозе кишечника [19]. Важной особенностью вирусов является их способность использовать два варианта жизненного цикла: один из них – автономный, т.е. прямое цитотоксическое действие и разрушение клетки, а другой – интегративный, т.е. объединение вирусного и клеточного генома, в результате чего

вирусный геном функционирует как составная часть генома клетки [20]. Известно, что вирусная контаминация организма может быть как паразитической, так и комменсальной (симбиотической) [11]. Интегративная вирусная инфекция лежит в основе канцерогенеза и, вероятно, аутоиммунной патологии.

Виром человека включает вирусы, которые инфицируют эукариотные клетки (эукариотный виром); вирусы, инфицирующие бактерии – бактериофаги (прокариотный виром); фаги, заражающие археи (архейный виром); профаги; эндогенные ретровирусы; вирусные элементы, встроенные в геном человека [21]. Поскольку бактериальный компонент микробиоты ЖКТ принято считать доминирующим, в вироме кишечника наиболее представлены прокариотические вирусы или фаги. Второе место

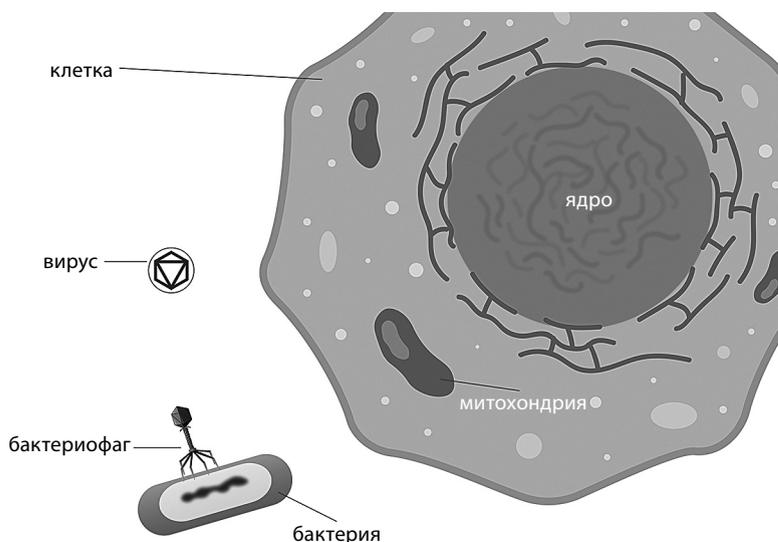


Рисунок 3. Размеры вируса и бактериофага. Вирусы меньше, чем их клетки-хозяева. Рисунок демонстрирует сравнение размеров эукариотической клетки, бактерии и бактериофага. Их размеры меньше 400 нм. Чтобы увидеть что-либо меньше 500 нм, необходим электронный микроскоп.

занимают эукариотические вирусы [22]. В 2015 году, благодаря прогрессу в технологии секвенирования, обнаружено, что вирусный компонент микробиоты превосходит численность бактериальных популяций [23]. Большинство фагов в кишечнике – ДНК-содержащие, но есть и менее представленные РНК – геномные фаги [24]. Анализ результатов исследования виroma здорового человека показывает, что наиболее многочисленное количество вирусов ЖКТ составляют двухцепочечные ДНК – содержащие бактериофаги порядка Caudovirales, который включает семейства Myoviridae, Siphoviridae и Podoviridae и *одноцепочечные ДНК-содержащие семейства Microviridae* [25,26]. Благодаря своей способности лизировать и убивать бактерии, фаги играют решающую роль в модулировании структуры и функции бактериального сообщества [27]. Виром кишечника устойчив к различным факторам, опубликованы данные о сохранении более 95% вирусных генотипов у одного индивида с минимальными качественными и количественными изменениями в течение 1 года [24]. В здоровом организме фаги персистируют в комменсальных бактериях и патобионтах, за счет чего поддерживается гомеостаз, т.е. способность сохранять постоянство своего внутреннего состояния. В условиях физиологического стресса количество фагов и вирусов увеличивается, что приводит к нарушению динамического равновесия микробиоты ЖКТ.

Как у мышей, так и у людей страдающих ВЗК отмечается изменение фекального виroma с увеличением количества бактериофагов Caudovirales [28]. В исследовании TaoZuo с соавт. [29] выявлено, что у больных ЯК увеличивается количества вирусов в слизистой оболочке толстой кишки, преимущественно за счет порядка Caudovirales,

уменьшение разнообразия внутри этого порядка и равномерности распределения по слизистой оболочке толстой кишки по сравнению с контрольной группой. Причем выраженность изменений виroma коррелировала со степенью воспаления. Ученые еще раз убедительно подтверждают, что лекарства и диета вносят существенный вклад в изменение виroma слизистой оболочки, который тесно связан с бактериальным микробиомом и иммунными реакциями макроорганизма. В этом же исследовании указывается на увеличение численности фага Escherichia и фага Enterobacteria в слизистой оболочке толстой кишки больных ЯК по сравнению с контрольной группой.

Jason M. Norman с соавт. также демонстрирует, что изменения виroma больных ВЗК связано с изменением количества и разнообразия внутри порядка Caudovirales. Важной деталью является то, что состав кишечных фагов и эукариотических вирусов различается у больных ЯК и болезнью Крона [30].

В 1962 году ученые предположили, что связь бактериофагов с воспалительными заболеваниями лежит через активацию гуморального иммунного ответа и В-лимфоцитов [31]. Кроме того, стимуляция макрофагов *in vitro* частицами бактериофага индуцирует выработку MyD88 – зависимую выработку провоспалительных цитокинов [32].

Информация, полученная в исследованиях на мышах, демонстрирует, что при взаимодействии эукариотических вирусов с генами риска ВЗК возникает мутация гена ATG16L1, нарушается внутриклеточный сигнальный путь и, как следствие, иммунный ответ в отношении внутриклеточных бактерий. ATG16L1 нарушает внутриклеточную передачу провоспалительных сигналов от рецепторов NOD1 и NOD2 [33].

Заключение

В здоровом организме бактериофаги персистируют в своих бактериальных хозяевах, за счет чего сохраняется постоянство внутреннего состояния микробиоты кишечника. Под влиянием

факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц, либо в результате объединения эукариотического вируса и клеточного генома макроорганизма, происходит активация

латентных фагов и вирусов, что приводит к нарушению динамического равновесия всей микробиоты ЖКТ. Например, известно, что у больных ВЗК уменьшается доля микроорганизмов с противовоспалительной активностью, таких как Firmicutes (Faecalibacterium Roseburia), особенно бутират-продуцирующих бактерий, и Bacteroides. Представляет интерес изучение геномных данных о фагах, заражающих филумы Firmicutes и Bacteroides. С другой стороны, учитывая данные о противомикробном действии фагов, важно изучение тех фагов, антибактериальная активность которых направлена на бактерии – патобионты, такие как Proteobacteria [34] и сульфатредуцирующие бактерии Desulfovibrio, количество которых

также увеличивается у больных ЯК [35]. Таким образом, знания в области изменений виромы у больных ЯК, выявление наиболее значимых бактериофагов в возникновении этого заболевания, позволит в дальнейшем создать эффективные таргетные терапевтические стратегии. Полное понимание сюжета взаимосвязанных событий, а именно механизмов взаимодействия триггеров ЯК (генетических, микробных, диетических, психологических и т.д.) с микробиотой (виромом и бактериальным сообществом) толстой кишки и барьерной функцией слизистой оболочки ЖКТ в последующем, возможно, позволит разработать и персонализировать новые подходы лечения этого заболевания.

Литература | References

1. Ng S.C., Shi H. Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* – 2018. – P. 390. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0)
2. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 GBD2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators Show footnotes Open Access Published. – 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
3. Kaplan G.G., Ng S. C. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. – 2017. – P. 152:313–21. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>
4. Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res ClinGastroenterol*. – 2014. – P. 28:363–372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.04.003>
5. Kaistha A., levine J. inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. *CurrProblPediatrAdolesc Health Care* – 2014. – P. 44:328–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2014.10.003>
6. Cani P.D., Everard A. Talking microbes: when gut bacteria interact with diet and host organs. *MolNutr Food Res* – 2016. – P. 60:58–66. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500406>
7. Costello E.K., Stagaman K., Dethlefsen L., Bohannan B. J., Relman D. A. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science*. – 2012. – P. 336:1255–1262. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1224203>
8. Arora T., Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives *J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 280. № 4. P. 339–349. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12508>
9. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. – 2010. – P. 464:59–65. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08821>
10. Minot S., Grunberg S., Wu G.D., Gd W., et al. Hypervariable loci in the human gut virome. *ProcNatlAcadSci U S A* – 2012. – P. 109:3962–6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1119061109>
11. Tito R.Y., Chaffron S., Caenepeel C., et al. Population-level analysis of Blastocystis subtype prevalence and variation in the human gut microbiota. *Gut. gutjnl* – 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316106>
12. Palma M.L., Zamith-Miranda D., Martins F. S., et al. Probiotic Saccharomyces cerevisiae strains as biotherapeutic tools: Is there room for improvement? *ApplMicrobiolBiotechnol*. – 2015. – P. 99: 6563–6570. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6776-x>
13. Sokol H., Leducq V., Aschard H., et al. Fungal microbiotadysbiosis in IBD. *Gut*. – 2017. – P. 66: 1039–1048. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310746>
14. Gaci N., Borrel G., Tottey W., et al. Archaea and the human gut: New beginning of an old story. *World J Gastroenterol*. – 2014. – P. 20: 16062–16062. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16062>
15. Borrel G., McCann A., Deane J., et al. Genomics and metagenomics of trimethylamine-utilizing Archaea in the human gut microbiome. *ISME*. – 2017. – P. 11: 2059–2074. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2017.72>
16. Vianna M.E., Conrads G., Gomes B. P.F.A., et al. Identification and quantification of archaea involved in primary endodontic infections. *J ClinMicrobiol*. – 2006. – P. 44: 1274–1282. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.44.4.1274-1282.2006>
17. Manrique P., Bolduc B., Walk S. T., van der Oost J., de Vos W. M., Young M. J. (2016). Healthy human gut phageome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2016. – P. 113: 10400–10405. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1601060113>
18. Popgeorgiev N., Temmam S., Raoult D. et al. Describing the Silent Human Virome with an Emphasis on Giant Viruses. *Intervirology*. – 2013. – P. 56: 395–412. DOI: <https://doi.org/10.1159/000354561>
19. Virgin H. W. The virome in mammalian physiology and disease. *Cell* – 2014. – P. 157:142–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.032>
20. Reyes A., Haynes M., Hanson N., et al. Viruses in the faecalmicrobiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature* – 2010. – P. 466:334–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09199>
21. Parker M. T. An ecological framework of the human virome provides classification of current knowledge and identifies areas of forthcoming discovery. *Yale J. Biol. Med. Collection* – 2016. – P. 89: 339–351. DOI: <https://doi.org/10.1109/fskd.2016.7603347>
22. Carding S.R., Davis N., Hoyles L. (2017). Review article: the human intestinal virome in health and disease. *Aliment PharmacolTher*. – 2017. – P. 46(9): 800–815. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14280>

23. Minot S., Wu G. D., Lewis J. D., and Bushman F. D. (2012a). Conservation of gene cassettes among diverse viruses of the human gut. PLoS ONE. – 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042342>
24. Cadwell K. The virome in host health and disease. Immunity. – 2015. – P. 42:805–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.05.003>
25. Hoyles L., McCartney A.L., Neve H., Gibson G. R., Sanderson J.D., Heller K.J., van Sinderen D. Characterization of virus-like particles associated with the human faecal and caecal microbiota. Res. Microbiol. – 2014. – P. 165: 803–812. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.10.006>
26. Parker M. T. An ecological framework of the human virome provides classification of current knowledge and identifies areas of forthcoming discovery. Yale J. Biol. Med. Collection – 2016. – P. 89: 339–351. DOI: <https://doi.org/10.1109/fskd.2016.7603347>
27. Reyes A., Semenkovich N. P., Whiteson K., Rohwer F. and Gordon, J. I. (2012). Going viral, next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. Nat. Rev. Microbio. – 2012. – P. 10, 607–617. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2853>
28. Castro-Mejia J.L., Muhammed M. K., Kot W., Neve H., Franz C. M., Hansen L. H., Vogensen F. K., Nielsen D. S. Optimizing protocols for extraction of bacteriophages prior to metagenomic analyses 54. of phage communities in the human gut. Microbiome. – 2015. – P. 3: 64. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0131-4>
29. Zuo T., Lu X., Zhang Y., et al Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis Gut – 2019. – P. 68:1169–1179. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318131>
30. Norman, J. M. et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. – 2015. DOI: <https://doi.org/10.3410/f.725326230.793504965>
31. Uhr J.W., Dancis J., Franklin E. C., Finkelstein M. S., Lewis E. W. The antibody response to bacteriophage phi-X 174 in newborn premature infants. The Journal of clinical investigation. – 1962. – P. 41:1509–1513. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci104606>
32. Eriksson F., Tsagozis P., Lundberg K., Parsa R., Mangsbo S. M., Persson M. A.A., Harris R. A., Pisa P. Tumor-specific bacteriophages induce tumor destruction through activation of tumor-associated macrophages. The Journal of Immunology. – 2009. – P. 182:3105–3111. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0800224>
33. Basic M., Keubler L. M., Buettner M., Achard M., Breves G., Schroder B., Smoczek A., Jorns A., Wedekind D., Zschemisch N. H., et al. Norovirus Triggered Microbiota-driven Mucosal Inflammation in Interleukin 10-deficient Mice. Inflammatory bowel diseases. – 2014. – P. 20:431–443. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000441346.86827.ed>
34. De Souza H. S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. Nat. Rev. GastroenterolHepatol. – 2016. – P. 13, 13–27. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
35. Rizzatti G., Lopetuso L. R., Gibiino G., Binda C., Gasbarrini A. Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. BioMed Res. Int. – 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/9351507>