

А.И. Хавкин^{1, 2}, Е.В. Балукова³, Ю.С. Беляева³, В.П. Новикова⁴, А.В. Налетов⁵

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация

Таксономический дисбиоз кишечника при целиакии и перспективы его коррекции

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина, главный научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института детства, профессор кафедры педиатрии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета, председатель Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, полный член ESPGHAN

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, **тел.:** +7 (903) 796-59-07, **e-mail:** khavkin@nikid.ru

Для развития целиакии у пациента необходимы не только генетическая предрасположенность, но и влияние факторов окружающей среды. Вопрос о том, является ли дисбиоз кишечника причиной или следствием заболевания, остается нерешенным. В обзоре представлены современные достижения в изучении взаимосвязи между состоянием микробиоты желудочно-кишечного тракта и развитием целиакии, а также оценено применение методов коррекции микробного дисбаланса для воздействия на патогенетические механизмы болезни. На основании анализа современных исследований можно заключить, что изменения микробиоты у пациентов с целиакией следует рассматривать не только как следствие заболевания, но и как часть сложной сети взаимодействующих причинных факторов, включающей диетические и психосоциальные аспекты. Потенциальные преимущества пробиотиков связаны с восстановлением состава кишечной микрофлоры и модуляцией иммунного ответа, что повышает устойчивость к патогенам и может уменьшать выраженность ряда гастроинтестинальных симптомов у пациентов, соблюдающих безглютеновую диету.

Ключевые слова: целиакия, безглютеновая диета, кишечная микробиота, пробиотическая терапия

Для цитирования: Хавкин А.И., Балукова Е.В., Беляева Ю.С., Новикова В.П., Налетов А.В. Таксономический дисбиоз кишечника при целиакии и перспективы его коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2026;23(3):297–302. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i3.3039>

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — иммуноопосредованное системное заболевание, возникающее вследствие употребления глютена у лиц с генетической предрасположенностью и характеризующееся воспалительным поражением тонкой кишки, опосредованным Т-клеточным иммунитетом [1–3]. Заболевание генетически детерминировано и преимущественно ассоциировано с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека — HLA-DQ2 и HLA-DQ8.

В последние годы подчеркивается, что утрата толерантности к глютену определяется не только наследственными факторами, но и внешними влияниями. В этой связи активно исследуется возможная роль кишечного дисбиоза в патогенезе целиакии. Вопрос о том, является ли дисбиоз причиной или следствием заболевания, остается нерешенным. Микробный дисбаланс отмечают как у больных с впервые диагностированной целиакией, так и у пациентов, соблюдающих безглютеновую диету (БГД) — основную терапевтическую меру при заболевании [4]; сама же БГД может влиять на состав кишечной микробиоты [5]. Нарушения микробиоты и микробного метаболизма способствуют повышению проницаемости кишечного барьера, формированию атипичного иммунного ответа и под-

держанию хронического воспаления, что подчеркивает их значимую роль в патогенезе. Независимо от причинно-следственной связи коррекция дисбиоза с помощью пробиотиков потенциально может быть важным дополняющим направлением терапии при БГД. Несмотря на значительный прогресс в изучении кишечного микробиома, до настоящего времени не разработаны эффективные и безопасные схемы его коррекции у пациентов с целиакией [5].

Цель работы — изучить современные достижения в области исследования роли микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в патогенезе целиакии, а также оценить применение методов коррекции микробного дисбаланса с использованием пробиотиков.

Таксономический дисбиоз кишечника у пациентов с целиакией характеризуется преимущественно снижением доли пробиотических микроорганизмов родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, дефицитом *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличением числа провоспалительных таксонов, в частности *Bacteroides* spp., *Staphylococcus* spp., *Clostridium* spp., *Neisseria* spp. и *Escherichia coli*, что может играть определенную роль в патогенезе заболевания [5, 6].

Ф. Ресора и соавт. провели поиск опубликованных исследований в PubMed по ключевым словам «целиа-

кия», «микробиота кишечника» и «пробиотики» за период 2009–2019 гг. Их анализ показал, что микробиота может существенно влиять на метаболизм глютена, модуляцию иммунного ответа и проницаемость кишечного барьера. Однако не найдено убедительных доказательств того, что прием пробиотиков предотвращает развитие целиакии. Целенаправленные вмешательства в микробиоту нацелены прежде всего на восстановление популяций облигатных анаэробных комменсалов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, которые способны снижать кишечную проницаемость, поддерживать иммунный гомеостаз и препятствовать росту провоспалительных патогенов [7].

У пациентов с целиакией двенадцатиперстная кишка и ротоглотка демонстрировали сходные профили микробиоты с преобладанием представителей филума *Proteobacteria* и рода *Neisseria* [8]. В микробиоте полости рта пациентов с рефрактерной целиакией отмечено повышение доли *Actinobacteria* при одновременном уменьшении *Bacteroidetes* и *Fusobacteria* [9]. Представители рода *Neisseria* (класс *Betaproteobacteria*) были наиболее многочисленными в двенадцатиперстной кишке при активной целиакии, при этом *Neisseria flavescens* определялась как доминирующий вид. Эксперименты на эпителиальных клетках линии CaCo-2 продемонстрировали, что штаммы *N. flavescens*, выделенные у пациентов с целиакией, способны избегать лизосомных везикул, дольше сохраняться в инфицированных клетках и вызывать снижение митохондриального дыхания [10]. В свою очередь, в недавнем исследовании T. Tran и соавт. описан новый штамм *Bacteroides vulgatus*-A2, который в моделях *in vitro* снижает глидин-индуцированное повреждение клеток и уменьшает повышенную проницаемость эпителия [11].

БАКТЕРИИ РОДА *BIFIDOBACTERIUM*

Бактерии рода *Bifidobacterium* хорошо известны своим благоприятным воздействием на ЖКТ и обладают выраженным противовоспалительным потенциалом [5]. У здоровых обследованных отмечается высокое видовое разнообразие *Bifidobacterium* spp., тогда как у боль-

ных целиакией, в том числе у пациентов, находящихся на БГД, это разнообразие снижено [5, 12].

Так, в исследовании A. Quagliarello и соавт. оценивали эффект трехмесячного приема пробиотика, содержащего штаммы *Bifidobacterium breve* BR03 и B632, на восстановление микробного баланса у детей с целиакией на БГД. Сравнение микробиоты кишечника пациентов и контрольной группы выявило ряд отличий, в частности снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* а также уменьшение доли *Actinobacteria* и *Euryarchaeota*. Трехмесячный прием пробиотика привел к увеличению доли *Actinobacteria* и восстановлению физиологического соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* за счет значительного прироста бактерий семейства *Lactobacillaceae* и представителей *Gracilibacteraceae*. Уровень *Lactobacillaceae* практически достиг значений, характерных для детей контрольной группы [13]. В последующем исследовании M. Primes и соавт. изучали связь между составом фекальной микробиоты, уровнем фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α) у здоровых детей и пациентов с целиакией после приема пробиотика, содержащего *Bifidobacterium breve* BR03 и B632. Результаты указали на возможную роль *Verrucomicrobia*, *Parcubacteria* и ряда еще не полностью охарактеризованных таксонов бактерий и архей в патогенезе целиакии. У здоровых людей *Synergistetes* и *Euryarchaeota* присутствуют в малых количествах, но они могут дополнительно, вместе с *Firmicutes*, обладать противовоспалительным потенциалом. Прием пробиотиков продемонстрировал отрицательную взаимосвязь между долей *Firmicutes* и уровнем TNF-α [14].

В 2013 г. было проведено исследование с участием 22 пациентов с целиакией, не соблюдавших БГД, в котором изучали влияние пробиотического штамма *Bifidobacterium infantis* NLS на клиническое течение заболевания и его патофизиологические механизмы. Пациенты получали либо *B. infantis* NLS, либо плацебо в течение 3 нед при приеме не менее 12 г глютена в сутки. Биопсия, выполненная в конце исследования, подтвердила наличие морфологических изменений, характерных для целиакии, во всех случаях. В обеих группах не обна-

Anatoly I. Khavkin^{1, 2}, Ekaterina V. Balukova³, Yuliya S. Belyaeva³, Valeriya P. Novikova⁴, Andrew V. Nalyotov⁵

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ M.Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russian Federation

Taxonomic Intestinal Dysbiosis in Celiac Disease and Perspectives of its Correction

Not only genetic predisposition, but also environmental factors lead to celiac disease development in a patient. The question of whether intestinal dysbiosis is disease cause or consequence remains opened. This review presents current achievements in studying correlations between intestinal microbiota state and celiac disease development, as well as evaluates methods for microbial imbalance correction in affecting disease pathogenetic mechanisms. Based on current studies analysis, it can be concluded that any microbiota changes in patients with celiac disease should be considered not only because of the disease, but also as part of complex of interacting causal factors, including dietary and psychosocial aspects. Potential probiotics strengths are associated with restoration of intestinal microflora composition and immune response modulation. Altogether, it increases resistance to pathogens and may reduce gastrointestinal symptoms severity in patients on gluten-free diet.

Keywords: celiac disease, gluten-free diet, intestinal microbiota, probiotic therapy

For citation: Khavkin Anatoly I., Balukova Ekaterina V., Belyaeva Yuliya S., Novikova Valeriya P., Nalyotov Andrew V. Taxonomic Intestinal Dysbiosis in Celiac Disease and Perspectives of its Correction. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2026;23(3):297–302. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v23i3.3039>

ружено влияния вмешательства на нарушенную кишечную проницаемость. В группе, получавшей *B. infantis* NLS, отмечено значительное уменьшение выраженности гастроинтестинальных симптомов и снижение титров антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе и дезамидированным пептидам глиаина. При этом конечный уровень сывороточного макрофагального воспалительного белка-1 β достоверно увеличился только в группе, получавшей *B. infantis* NLS. Авторы сделали вывод, что прием пробиотика с указанным штаммом может облегчать симптомы даже у больных, не соблюдающих БГД [15].

В 2017 г. исследование было продолжено с целью изучения механизмов действия *B. infantis* NLS на экспрессию маркеров врожденного иммунитета в слизистой оболочке кишечника у взрослых пациентов с целиакией. Результаты показали, что соблюдение БГД эффективнее снижает количество макрофагов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки по сравнению с приемом пробиотика. Напротив, прием *B. infantis* NLS более эффективно уменьшал число клеток Панета и снижал экспрессию α -дефензина-5 у пациентов с целиакией по сравнению с БГД [16].

Получены данные, что представители рода *Bifidobacterium* препятствуют повышению проницаемости кишечного барьера. Так, в эксперименте R. Al-Sadi и соавт. показано, что штаммы *Bifidobacterium bifidum* вызывают выраженное усиление барьерной функции белков плотных контактов в монослоях клеток Caco-2; данный эффект оказался штамм-специфичным. Механизм действия связывают с адгезией *B. bifidum* к toll-подобному рецептору-2 (TLR-2) на поверхности апикальной мембраны эпителиоцитов с последующей активацией киназного пути p38, тогда как путь NF- κ B не вовлекается. В модельных исследованиях на мышах с колитом, индуцированным декстраном сульфата натрия, введение *B. bifidum* сопровождалось снижением воспаления и уменьшением кишечной проницаемости [17].

В работе J.L. McCarville и соавт. проанализирована роль штамма *B. longum* NCC2705, выделенного от здорового младенца, на мышинной модели NOD/DQ8, чувствительной к глютену. Авторы продемонстрировали благоприятный эффект пробиотика, частично опосредованный выработкой ингибитора сериновой протеазы, способной уменьшать воспаление, индуцированное глиадином [18].

БАКТЕРИИ РОДА *LACTOBACILLUS*

Lactobacillus spp. обладают широким спектром пробиотической активности. В ряде исследований описана возможная протекторная роль некоторых видов рода при целиакии, однако большинство данных получено в экспериментальных моделях.

В работе G. Labruna и соавт. был идентифицирован штамм *Neisseria flavescens* в двенадцатиперстной кишке пациентов с целиакией, который вызывал иммунное воспаление в эксплантатах слизистой оболочки *ex vivo* и в культуре клеток Caco-2. Обнаружено, что везикулярный транспорт в клетке задерживался после проникновения в нее иммуногенного глиадинового пептида P31-43, тогда как супернатант *Lactobacillus paracasei* CBA L74 (*L. paracasei*-CBA) снижал проникновение этого пептида. *N. flavescens* колокализовался с ранними эндцитозными везикулами и лучше избегал аутофагии, что обеспечивало его более длительное выживание в клетках; при этом P31-43 усиливал колокализацию *N. flavescens*. В инфицированных *N. flavescens* клетках наблюдалось снижение митохондриального дыхания

по сравнению с необработанными культурами Caco-2, тогда как предварительная обработка *L. paracasei*-CBA снижала жизнеспособность *N. flavescens* и улучшала биоэнергетику и транспорт в клетках [19].

В недавнем иранском исследовании оценивалось влияние пробиотической смеси (*B. longum*, *L. acidophilus* и *L. plantarum*) на деградацию глиаина при ферментации пшеничного теста. Показано, что воздействие ферментированного пшеничного теста, обработанного указанной смесью, на клетки Caco-2 сопровождалось снижением экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL) 6, IL-17A, интерферона гамма (INF- γ)) и повышением экспрессии противовоспалительных цитокинов (IL-10 и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β)). Авторы пришли к выводу, что ферментация пшеничной муки с предлагаемой пробиотической смесью может стать перспективной стратегией разработки доступного безглютенового пшеничного теста для пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями [20].

В работе A. Håkansson и соавт. изучали влияние пробиотических штаммов *L. plantarum* HEAL9 и *L. paracasei* 8700:2 на периферический иммунный ответ у детей с целиакией. У пациентов, получавших плацебо, отмечалось прогрессирование заболевания, характеризующееся увеличением количества CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Т-клеток и CD45RO⁺ Т-клеток, экспрессирующих CCR4, а также снижением CD3⁺CD4⁺ Т-клеток и наивных CD45RA⁺ Т-клеток. У детей, принимавших пробиотик, отмечены более низкие уровни NK-клеток. Пробиотик оказал влияние на титр IgA к тканевой трансглутаминазе, но не на уровень IgG к данному ферменту. На основании полученных данных авторы заключают, что ежедневный пероральный прием *L. plantarum* HEAL9 и *L. paracasei* 8700:2 модулирует периферический иммунный ответ у детей с целиакией [21].

R. Francavilla и соавт. протестировали 18 пробиотических штаммов *Lactobacillus* spp. на пептидазную активность. Установлено, что одновременное применение комплексного пробиотика, содержащего *Lactobacillus casei* BGP93, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* SP5, *Lactobacillus paracasei* LPC01 и BGP2, *Lactobacillus plantarum* BGP12, LP27, LP35, LP40, LP47 и SP1, обеспечивает полный метаболизм иммуногенных пептидов глютена. Эффективность данных штаммов в метаболизме глютена продемонстрирована и *in vivo*: потребление пшеничного хлеба не вызывало повышения уровня цитокинов (IL-2, IL-10, INF- γ), вырабатываемых клетками в биоптатах двенадцатиперстной кишки у пациентов с целиакией [22].

В другой работе R. Francavilla и соавт. обследовали 109 пациентов с целиакией, соблюдавших БГД, но сохранявших гастроинтестинальные симптомы. Участники в течение 6 нед получали пробиотик, содержащий *Lactobacillus casei* LMG 101/37 P-17504, *Lactobacillus plantarum* CECT 4528, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi1 LMG P-17502, *Bifidobacterium breve* Bbr8 LMG P-17501 и *B. breve* Bi10 LMG P-17500, или плацебо. Пациенты, получавшие пробиотик, сообщали об уменьшении выраженности гастроинтестинальных симптомов, чего не наблюдалось в группе плацебо [23].

E. Jenickova и соавт. изучали влияние *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 и *Lacticaseibacillus paracasei* 8700:2 на метаболизм кала у детей с целиакией. На фоне приема пробиотика обнаружено увеличение содержания 4-гидроксифенилацетата — катаболита микробного протеолиза тирозина, обладающего гепатопротекторным и антиоксидантным действием, а также снижение кон-

центрации различных аминокислот, особенно треонина — распространенной аминокислоты в белковом ядре муцина, ключевом компоненте кишечного барьера [24].

A. Tremblay и соавт. также оценили эффективность синбиотика, содержащего *Lactobacillus helveticus* Rosell-52, *Bifidobacterium infantis* Rosell-33 и *Bifidobacterium bifidum* Rosell-71 и фруктоолигосахариды, у детей с целиакией, находившихся на БГД, у которых сохранялись гастроинтестинальные симптомы. У детей, получавших синбиотик, отмечено более выраженное купирование гастроинтестинальных симптомов в сравнении с группой плацебо [25].

В недавнем исследовании E. Lionetti и соавт. подтверждена эффективность 12-недельного приема пробиотика, содержащего *Lactobacillus paracasei* 101/37 LMG P-17504, *Lactobacillus plantarum* 14D CECT 4528, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi1 LMG P-17502, *Bifidobacterium breve* Bbr8 LMG P-17501, *Bifidobacterium breve* BL10 LMG P-17500, у 96 детей с целиакией, соблюдавших БГД, в сравнении с группой плацебо. В обеих группах установлено значительное увеличение индекса массы тела после 3 и 6 мес лечения. Однако в группе, получавшей пробиотик, увеличение показателя индекса массы тела было статистически значимо выше. По остальным клиническим и лабораторным показателям различий между группами отмечено не было [26].

ПРОБИОТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ДРУГИХ МИКРООРГАНИЗМОВ И МЕТАБИОТИКОВ

Несмотря на то, что большинство работ посвящено пробиотическому потенциалу *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., в настоящее время активно изучается применение метабиотиков и пробиотиков на основе других штаммов бактерий.

Согласно последним исследованиям, весьма перспективным микроорганизмом является *Akkermansia muciniphila*. Обработка макрофагов, стимулированных глиадином (провоспалительный фенотип M1), *A. muciniphila* индуцировала противовоспалительный фенотип M2, связанный с уменьшением экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α) и увеличением экспрессии противовоспалительных (IL-10, TGF-β). Однако авторы отмечают, что обработка клеток линии THP-1 в отсутствие глиадина способствовала повышению уровней IL-6 и TNF-α, что указывает на необходимость более детального изучения свойств этой бактерии [27]. Также имеются данные, что *A. muciniphila* ингибирует повышенную проницаемость кишечника и оказывает положительное влияние на гены, участвующие в формировании белков плотных контактов клеток Сасо-2 и поддержании иммунного гомеостаза кишечника [28].

Штаммы *Prevotella histicola*, выделенные из двенадцатиперстной кишки пациентов с целиакией, подавляли Т-клеточный иммунный ответ против эпитопов глиадина у трансгенных мышей NOD.DQ8.Abo [29].

Фермент пролилэндопептидаза, полученный из *Aspergillus niger*, также способен расщеплять глютен, что продемонстрировано в исследовании J. Köpfig и соавт. Пробиотик значительно снижал концентрацию глютена в желудке и двенадцатиперстной кишке у лиц с нецелиакией и чувствительностью к глютену после приема пищи, содержащей 0,5 г глютена [9].

R. Freire и соавт. исследовали роль метабиотиков (бутирата, лактата и полисахарида А, продуцированных *B. fragilis*) на моделях кишечных органоидов, полученных из биоптатов двенадцатиперстной кишки у паци-

ентов с целиакией и здоровых лиц группы контроля. Установлено, что метабиотики улучшают барьерную функцию кишечника за счет увеличения экспрессии белков плотных контактов [30]. M. Conte и соавт. *in vitro* исследовали влияние метабиотика *Lactobacillus paracasei* CBA L74 на клетки Сасо-2 в отношении предотвращения глиадин-индуцированной активации воспалительных реакций. Метабиотик индуцировал аутофагию в клетках Сасо-2 и предотвращал воспалительные эффекты глиадина [31]. В исследовании N. Drabińska и соавт. детям с целиакией, соблюдавшим БГД, назначали инулин, обогащенный олигофруктозой. На фоне лечения у пациентов значительно увеличилась доля *Bifidobacterium* spp., а также повысились концентрации ацетата и бутирата в кале [32–34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, целиакия — полиэтиологическое заболевание, одним из возможных звеньев патогенеза которого является нарушение микробиоценоза кишечника. Дисбиоз при целиакии характеризуется снижением численности пробиотических микроорганизмов и увеличением доли провоспалительных бактерий. Согласно современным данным, микроорганизмы могут участвовать в патогенезе глютенной энтеропатии, влияя на иммунные реакции, проницаемость кишечного барьера и расщепление глютена. Несмотря на то, что основным способом лечения целиакии на данный момент является соблюдение БГД, в научной литературе активно обсуждается применение пробиотических препаратов в качестве дополнительных терапевтических средств. То есть, исходя из понимания микробиоты как некоего «сигнального интерфейса», интегрирующего экзогенные и эндогенные сигналы, влияющие как на здоровье, так и на манифестацию заболеваний, сформулирована концепция «таргетной пробиотической терапии» в противовес концепции «эмпирической пробиотической терапии», основанной на принципе «один «размер» подходит всем» [35]. Это правомерно и для использования пробиотиков при непереносимости глютена. И будущие исследования должны быть направлены на более детальное изучение механизмов влияния микроорганизмов именно на течение целиакии, а также на поиск новых потенциальных пробиотических штаммов, участвующих в нейтрализации иммуногенных эффектов при непереносимости белков злаковых.

ВКЛАД АВТОРОВ

A.И. Хавкин — формулирование идеи, исследовательских целей и задач, подготовка и создание рукописи, ее комментирование и финальное редактирование.

E.В. Балукова — формулирование идеи, исследовательских целей и задач, подготовка и создание рукописи.

Ю.С. Беляева — подготовка рукописи, ее редактирование.

В.П. Новикова — формулирование идеи, исследовательских целей и задач.

A.В. Налетов — подготовка и создание рукописи, ее комментирование и финальное редактирование.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — idea, research goals and objectives definition, manuscript preparation and creation, commenting, and final editing.

Ekaterina V. Balukova — idea, research goals and objectives definition, manuscript preparation and creation.

Yuliya S. Belyaeva — manuscript preparation, editing.
Valeriya P. Novikova — idea, research goals and objectives definition.

Andrew V. Nalyotov — manuscript preparation and creation, commenting, and final editing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. — Т. 188. — № 4. — С. 199–227. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227> [Roslavtseva EA, Dmitrieva YuA, Zakharova IN, et al. Celiac disease in children: draft clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4):199–227. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227>]
2. Хавкин А.И., Налетов А.В., Павловская Е.В. и др. Качество жизни пациентов с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету: обзор литературы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2025. — Т. 24. — № 3. — С. 162–177. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2923> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Pavlovskaya EV, et al. Quality of life of patients with celiac disease on gluten-free diet: narrative review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):162–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2923>]
3. Хавкин А.И., Налетов А.В., Куропятник П.И. Роль вирусов в патогенезе целиакии: современное состояние вопроса // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 4. — С. 369–374. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2771> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Kuropyatnik PI. The role of viruses in celiac disease pathogenesis: Current Status. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):369–374. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2771>]
4. Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Романовская И.Э. и др. Оценка качества питания детей с целиакией на основе анализа приверженности родителей к сертифицированным безглютеновым продуктам // *Вопросы диетологии*. — 2025. — Т. 15. — № 2. — С. 52–60. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2025-2-52-6> [Khavkin AI, Odinaeva ND, Romanovskaya IE, et al. Evaluation of the nutritional quality of children with celiac disease based on the analysis of parents' adherence to certified gluten-free products. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2025;15(2):52–60. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2025-2-52-6>]
5. Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Хавкин А.И. Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 2. — С. 116–122. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-116-122> [Sitkin SI, Avalueva EB, Oreshko LS, Khavkin AI. Intestinal microbiota and dysbiosis in celiac disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(2):116–122. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-116-122>]
6. Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Шаповалова Н.С., Ерохина М.И. Микробиота кишечника и перспективы применения пробиотиков при целиакии у детей // *Архив педиатрии и детской хирургии*. — 2024. — Т. 2. — № 1. — С. 121–132. — doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-121-132> [Khavkin AI, Jablokova EA, Shapovalova NS, Erokhina MI. Intestinal microbiota and prospects for the use of probiotics in celiac disease in children. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024;2(1):121–132. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-121-132>]

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.В. Балукова

<https://orcid.org/0000-0002-7115-1768>

Ю.С. Беляева

<https://orcid.org/0009-0008-1355-9731>

В.П. Новикова

<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

7. Pecora F, Persico F, Gismondi P, et al. Gut microbiota in celiac disease: Is there any role for probiotics? *Front Immunol*. 2020;11:957. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00957>
8. Sánchez D, Hoffmanová I, Szczepanková A, et al. contribution of infectious agents to the development of celiac disease. *Microorganisms*. 2021;9(3):547. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030547>
9. König J, Holster S, Bruins MJ, Brummer RJ. Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Sci Rep*. 2017;7(1):13100. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13587-7>
10. D'Argenio V, Casaburi G, Precone V, et al. Metagenomics reveals dysbiosis and a potentially pathogenic *N. flavescens* strain in duodenum of adult celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(6):879–890. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.95>
11. Tran T, Senger S, Baldassarre M, et al. Novel *Bacteroides Vulgatus* strain protects against gluten-induced break of human celiac gut epithelial homeostasis: a pre-clinical proof-of-concept study. *Pediatr Res*. 2024;95(5):1254–1264. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02960-0>
12. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И. и др. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2017. — Т. 137. — № 1. — С. 8–30. [Sitkin SI, Vahitov TJ, Tkachenko EI, et al. Intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;137(1):8–30. (In Russ).]
13. Quagliarile A, Aloisio I, Bozzi Cionci N, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* on the intestinal microbiota of coeliac children on a gluten free diet: a pilot study. *Nutrients*. 2016;8(10):660. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8100660>
14. Primec M, Klemenak M, Di Gioia D, et al. Clinical intervention using *Bifidobacterium* strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF-alpha and short-chain fatty acids. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1373–1381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.931>
15. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):139–147. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31827759ac>
16. Pinto-Sánchez MI, Smecuol EC, Temprano MP, et al. *Bifidobacterium infantis* NLS super strain reduces the expression of α-defensin-5, a marker of innate immunity, in the mucosa of active celiac disease patients. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9):814–817. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000687>
17. Al-Sadi R, Dharmaparakas V, Prashant Nighot P, et al. *Bifidobacterium bifidum* enhances the intestinal epithelial tight junction barrier and protects against intestinal inflammation by targeting the Toll-like receptor-2 pathway in an NF-κB-independent manner. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8070. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22158070>
18. McCarville JL, Dong J, Caminero A, et al. A Commensal *Bifidobacterium longum* strain prevents gluten-related immunopathology in mice through expression of a serine protease inhibi-

- tor. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83:e01323-17. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.01323-17>
19. Labruna G, Nanayakkara M, Pagliuca C, et al. Celiac disease-associated *Neisseria flavescens* decreases mitochondrial respiration in CaCo-2 epithelial cells: Impact of *Lactobacillus paracasei* CBA L74 on bacterial-induced cellular imbalance. *Cell Microbiol.* 2019;21(8):e13035. doi: <https://doi.org/10.1111/cmi.13035>
 20. Ramedani N, Seidita A, Asri N, et al. The gliadin hydrolysis capacity of *B. longum*, *L. acidophilus*, and *L. plantarum* and their protective effects on Caco-2 cells against gliadin-induced inflammatory responses. *Nutrients.* 2023;15(12):2769. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15122769>
 21. Håkansson Å, Andrén Aronsson C, Brundin C, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* on the Peripheral immune response in children with celiac disease autoimmunity: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients.* 2019;11(8):1925. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11081925>
 22. Francavilla R, De Angelis M, Rizzello CG, et al. Selected probiotic Lactobacilli have the capacity to hydrolyze gluten peptides during simulated gastrointestinal digestion. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83:e00376-17. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.00376-17>
 23. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(3):e117–e125. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001023>
 24. Jenickova E, Andren Aronsson C, Mascellani Bergo A, et al. Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* and *Lactocaseibacillus paracasei* supplementation on the faecal metabolome in children with coeliac disease autoimmunity: A randomised, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Front Nutr.* 2023;10:118396. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1183963>
 25. Tremblay A, Xu X, Colee J, Tompkins TA. Efficacy of a multi-strain probiotic formulation in pediatric populations: a comprehensive review of clinical studies. *Nutrients.* 2021;13(6):1908. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13061908>
 26. Lionetti E, Dominijanni V, Iasevoli M, et al. Effects of the supplementation with a multispecies probiotic on clinical and laboratory recovery of children with newly diagnosed celiac disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2023;55(10):1328–1337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.04.021>
 27. Molaaghaee-Rouzbahani S, Asri N, Sapone A, et al. *Akkermansia muciniphila* exerts immunomodulatory and anti-inflammatory effects on gliadin-stimulated THP-1 derived macrophages. *Sci Rep.* 2023;13(1):3237. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30266-y>
 28. Ashrafian F, Keshavarz Azizi Raftar S, Shahryari A, et al. Comparative effects of alive and pasteurized *Akkermansia muciniphila* on normal diet-fed mice. *Sci Rep.* 2021;11(1):17898. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95738-5>
 29. Bodkhe R, Marietta EV, Balakrishnan B, et al. Human gut-derived commensal suppresses generation of T-cell response to gliadin in humanized mice by modulating gut microbiota. *Anaerobe.* 2021;68:102237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102237>
 30. Freire R, Ingano L, Serena G, et al. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):7029. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43426-w>
 31. Conte M, Nigro F, Porpora M, et al. Gliadin Peptide P31-43 induces mTOR/NFkbeta activation and reduces autophagy: The role of *Lactobacillus paracasei* CBA L74 Postbiotic. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3655. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23073655>
 32. Drabińska N, Jarocka-Cyrta E, Markiewicz LH, Krupa-Kozak U. The effect of oligofructose-enriched inulin on faecal bacterial counts and microbiota-associated characteristics in celiac disease children following a gluten-free diet: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2018;10(2):201. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10020201>
 33. Аверкина Н.А., Баранов А.А., Бельмер С.В. и др. «Целиакия-2025»: проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению целиакии у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2025. — Т. 22. — № 4. — С. 495–552. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2941> [Averkina NA, Baranov AA, Bel'mer SV, et al. "Celiac disease-2025": draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of celiac disease in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2025;22(4):495–552. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v22i4.2941>]
 34. Хавкин А.И., Налетов А.В., Ситкин С.И. и др. Особенности состояния кишечной микробиоты у пациентов с целиакией // *Вопросы детской диетологии*. — 2025. — Т. 23. — № 4. — С. 32–37. — doi: [10.20953/1727-5784-2025-3-32-37](https://doi.org/10.20953/1727-5784-2025-3-32-37) [Khavkin AI, Naletov AV, Sitkin SI, et al. Features of the state of intestinal microbiota in patients with celiac disease. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition.* 2025;23(4):32–37. (In Russ). doi: [10.20953/1727-5784-2025-3-32-37](https://doi.org/10.20953/1727-5784-2025-3-32-37)]
 35. Хавкин А.И., Ситкин С.И. Влияние таргетных пробиотиков на ось «микробиота – кишечник – иммунная система» // *Вопросы практической педиатрии*. — 2023;18(6):107–118. — doi: [10.20953/1817-7646-2023-6-107-118](https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-6-107-118) [Khavkin AI, Sitkin SI. The effect of targeted probiotics on the microbiota–gut–immune system axis. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2023;18(6):107–118. (In Russ). doi: [10.20953/1817-7646-2023-6-107-118](https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-6-107-118)]

Статья поступила: 27.08.2025, принята к печати: 16.06.2026

The article was submitted 27.08.2025, accepted for publication 16.06.2026

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62 [address: 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (903) 796-59-07, **e-mail:** khavkin@nikid.ru; **e-Library SPIN:** 6070-9473

Балукова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Balukova, MD, PhD]; **e-mail:** balukova@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1490-0564

Беляева Юлия Сергеевна, студентка [Yuliya S. Belyaeva, student]; **e-mail:** belyaeva.julia01@mail.ru

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор [Valeriya P. Novikova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** novikova-vp@mail.ru; **e-Library SPIN:** 1875-8137

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [Andrew V. Nalyotov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5876-7445