

МИКРОБИОТА ЧЕЛОВЕКА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ (обзор литературы)

Д.А. Адамбеков, Б.Д. Хамзаев, А.Д. Адамбекова

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Аннотация. В обзоре даются современные представления о микробиоте. Микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов человека, которые в норме и при патологии сосуществуют с ним, участвуют в физиологических и патофизиологических реакциях, метаболизме лекарственных веществ и гормонов. Микробиота человека включает, по всей видимости, несколько тысяч видов грибов, эубактерий, архей и вирусов. Суммарное количество клеток только эубактерий в составе микробиоты превышает десять триллионов, что в сто раз больше числа собственных клеток организма человека. С появлением методов высокопроизводительного секвенирования исследователи получили возможность очень точной и комплексной оценки всего микробного сообщества с глубиной до тысячных долей процента (по содержанию микроба). Это позволило выйти на новый уровень понимания взаимосвязи здоровья человека и состояния его микробиома.

Ключевые слова: микробиота, микроорганизм, микробиом кишечника секвенирование.

АДАМДЫН МИКРОБИОТУ ЖАНА АНЫН МААНИСИ

Д.А. Адамбеков, Б.Д. Хамзаев, А.Д. Адамбекова

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиянын
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Аннотация. Бул макалада микробиоттордун замандап макаласы берилген. Микробиот – бул адамдардын нормада жана патологияда боло турган микроорганизмдердин бирге болуусу жана алардын физиологиялык жана патологиялык реакцияларда, ошондой эле дарыдармектердин, гормондордун зат алмашуусунда катышышат. Адамдардын микробиотун курамына бир канча козу карындар, эубактериялар, архейлер жана вирустар кирет. Адамдын организмдеги эубактериялардын микробиоту адамдын өздүк клеткасынын курамынан 10 триллиондон, бул жүз эсе көбүрөөк санын түзөт. Заманбап изилдөөчү ыкмалардын өнүгүшү менен жогорку деңгээлдеги гендик изилдөөчү ыкмалардын (секвенирование) жардамы аркылуу анык, так жана комплекстүү болоонун натыйжасында жалпы микробдук улушун, пайызын аныктоого мүмкүнчүлүк бар. Бул мүмкүндүк адамдын организмнин микробиоттор менен өз ара байланышып жаңы деңгээлге чагара келди.

Негизги сөздөр: микробиот, микроорганизм, ичегинин микробиоту, генди изилдөөчү ыкма (секвенирование).

THE HUMAN MICROBIOME AND ITS SIGNIFICANCE (REVIEW)

D. Adambekov, B. Khamzaev, A. Adambekov

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev

Bishkek, the Kyrgyz Republic

Summary. The human microbiota encompasses several thousands of fungi, eubacteria, archaea and viruses, with eubacterial cells alone totaling over 10 trillion and outnumbering our body cells 100 to 1. Next generation sequencing has allowed researchers to comprehensively assess the

diversity of microbial species in the human microbiota and to estimate their proportions with stunning accuracy. This has led to a breakthrough in our understanding of associations between human health and the microbiota.

Key words: gut microbiome, microbiota, sequencing, microorganism.

Проведенные исследования последних 10 лет значительно изменили наши представления о патогенезе многих заболеваний. Достигнут значительный прогресс в понимании микробиоты человека как экосистемы, выполняющей функции отдельного органа человека.

Нобелевский лауреат Joshua Lederberg (1925-2008) в 2001 году определил понятие *микробиома* как микробное сообщество, проживающее на единой территории в организме человека, и обеспечивающее хозяина(человека) различными дополнительными генетическими и метаболическими факторами отсутствующими у него. Это позволяет рассматривать организм человека как «суперорганизм» с населяющим его микробным миром [28].

Детальное изучение микробиоты человека стало возможным только в последние 20 лет, благодаря развитию геномных исследований, биоинформатики.

Термин «микробиота» был использован еще в 1953 году для описания микробной контаминации бактериями только полости рта [1], а «микробиомом» обозначали коллекцию микробных генов в конкретной экосистеме [2].

Микробиота человека это совокупность более 10^{14} микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы), которые разделяются на сообщества микробов населяющих кожные покровы, слизистые и желудочно-кишечный тракт [3,4]. Суммарная масса бактерий, расположенных в желудочно-кишечном тракте здорового человека, достигает 2,5 – 3,0 кг [9], тогда как масса головного мозга у взрослого человека составляет около 1,5 кг. Микробиом выполняет ключевую роль, как один из факторов определяющих здоровье человека (рис. 1).



Рис. 1. Схематическое представление факторов влияющих на человека.

Исследуя функцию и разнообразие микробиома у здоровых взрослых людей были обнаружены таксономические изменения в составе микробного сообщества в разных анатомических участках одного и того же человека, а также существенные изменения в одноименных участках у разных людей [5]. При этом микробиом кишечника — самый сложный, разнообразный и метаболически активный «орган», оказывающий комплексное воздействие на организм человека.

Микробиом уникален для каждого человека наподобие «отпечатка пальцев», позволяющего распознавать более 80% индивидуумов в популяции независимо от среды обитания, образа жизни, питания и приема лекарственных препаратов [6]. В аналогичных патофизиологических условиях, несмотря на вариации состава между индивидуумами функции микробиома сохраняются [7,8].

Считается, что бактерии начинают заселять кишечник человека сразу после рождения. В основном это обитатели вагинального тракта матери [10]. Тем не менее имеются данные о возможности более раннего попадания микробов в ЖКТ человека: исследование М. Mshvildadze показало наличие бактериальной ДНК в меконии здоровых новорожденных [11]. По мере развития ребенка увеличивается разнообразие и стабильность его микробиоты: если с первых дней жизни преобладают *B. bifidum* и *Lactobacillus*, то затем наблюдается относительное снижение представительства молочнокислой флоры, а среди *Bifidobacterium* начинают преобладать *longum*, *breve*, *adolescentis* [12]. Ко второму году жизни ребенка его микробиота напоминает микробиоту взрослого организма [13].

Рождение путем кесарева сечения негативно влияет на состав кишечной микробиоты у младенцев: ее разнообразие снижено, редуцировано представительство *Bacteroidetes*, а также ослаблен иммунный ответ, связанный с Т-хелперами 1-го типа [14]. Эти изменения сохраняются на протяжении первых двух лет жизни.

В 2008 году был запущен американский проект Human Microbiome Project (HMP) и европейской проект *Metagenomics of human intestinal tract (MetaHIT)* по исследованию кишечного микробиота. По данным исследования микробиоты, у взрослых кишечная микрофлора представлена двумя преобладающими типами бактерий: *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (рис. 2) [15].

В состав микробиома кишечника взрослых людей входят представители более 600 различных родов [22]. Около 90 % всей микробиоты суммарно составляют бактерии типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, преимущественно представленные труднокультивируемыми облигатными анаэробами.

В европейской популяции наиболее часто встречающимися и многочисленными представителями *Firmicutes* являются *Faecalibacterium prausnitzii* и бактерии родов *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia* и *Coprococcus*, к основным представителям кишечных *Bacteroidetes* относятся бактерии родов *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Odoribacter*, *Barnesiella* и *Alistipes* [22, 23].

Единичные проценты в кишечной микробиоте взрослых людей составляют бактерии типов *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [22, 24], еще меньшую часть —

Fusobacteria, *Verrucomicrobia*, а также метаногенные археи типа *Euryarchaeota* [22, 25]. Ряд исследователей выделяют 3 основных энтеротипа по составу микрофлоры, характеризующиеся высокими концентрациями *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcaceae* [35].

Состав микробиоты зависит от свойств организма хозяина и факторов окружающей среды. Первый тип — *Bacteroides*. Он активен в отношении разложения углеводов, способствует выработке витаминов С, В2, В5. Второй тип — *Ruminococcus*. Эти бактерии повышают эффективность всасывания углеводов и повышения уровня сахара в крови. Представители этого энтеротипа синтезируют фолиевую кислоту и витамин В1. Третий тип — *Prevotella*. Микроорганизмы разрушают в процессе жизнедеятельности защитный слой слизистого покрова и может образовывать дефекты слизистой оболочки кишечника [35]. Для поддержания гомеостаза желудочно-кишечный тракт ограничивает воздействие иммунной системы хозяина на микробиоту за счет влияния кишечного барьера. Этот барьер содержит несколько функциональных компонентов, включая физические (эпителиальные и слизистые слои), биохимические (ферменты и антимикробные белки) и иммунологические (IgA и эпителиальные иммунные клетки) факторы. Длительность существования индивидуального микроорганизма определяется тем, способствует ли он ряду основных функций, на которые рассчитан барьер ЖКТ. Предполагается, что микроорганизмы, которые не имеют полезных функций, контролируются макроорганизмом и могут им удаляться [24].

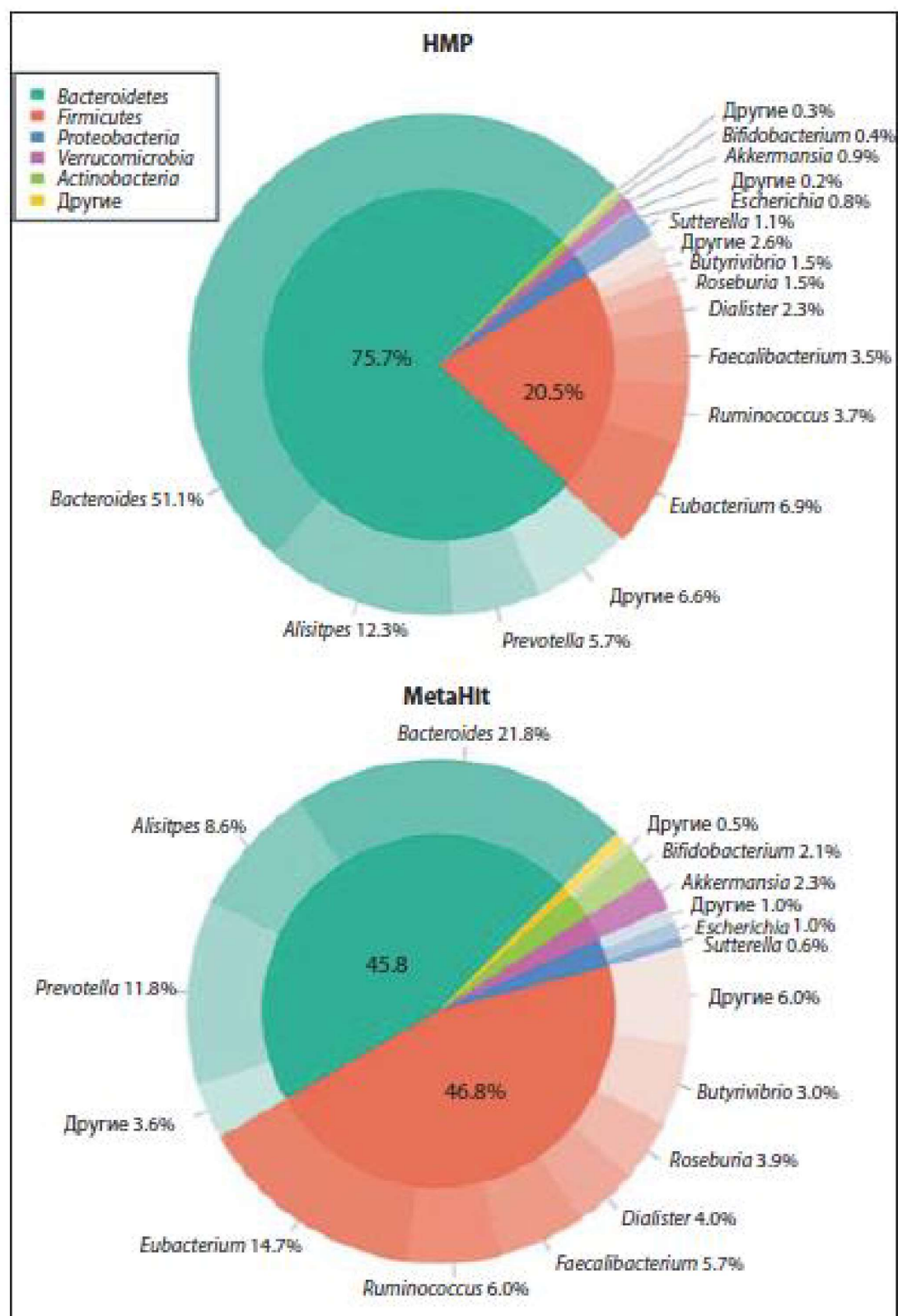


Рис. 2. Сравнение качественного состава кишечной микробиоты по данным проектов исследования микробиоты здоровой американской (HMP) и европейской (MetaHit) популяции.

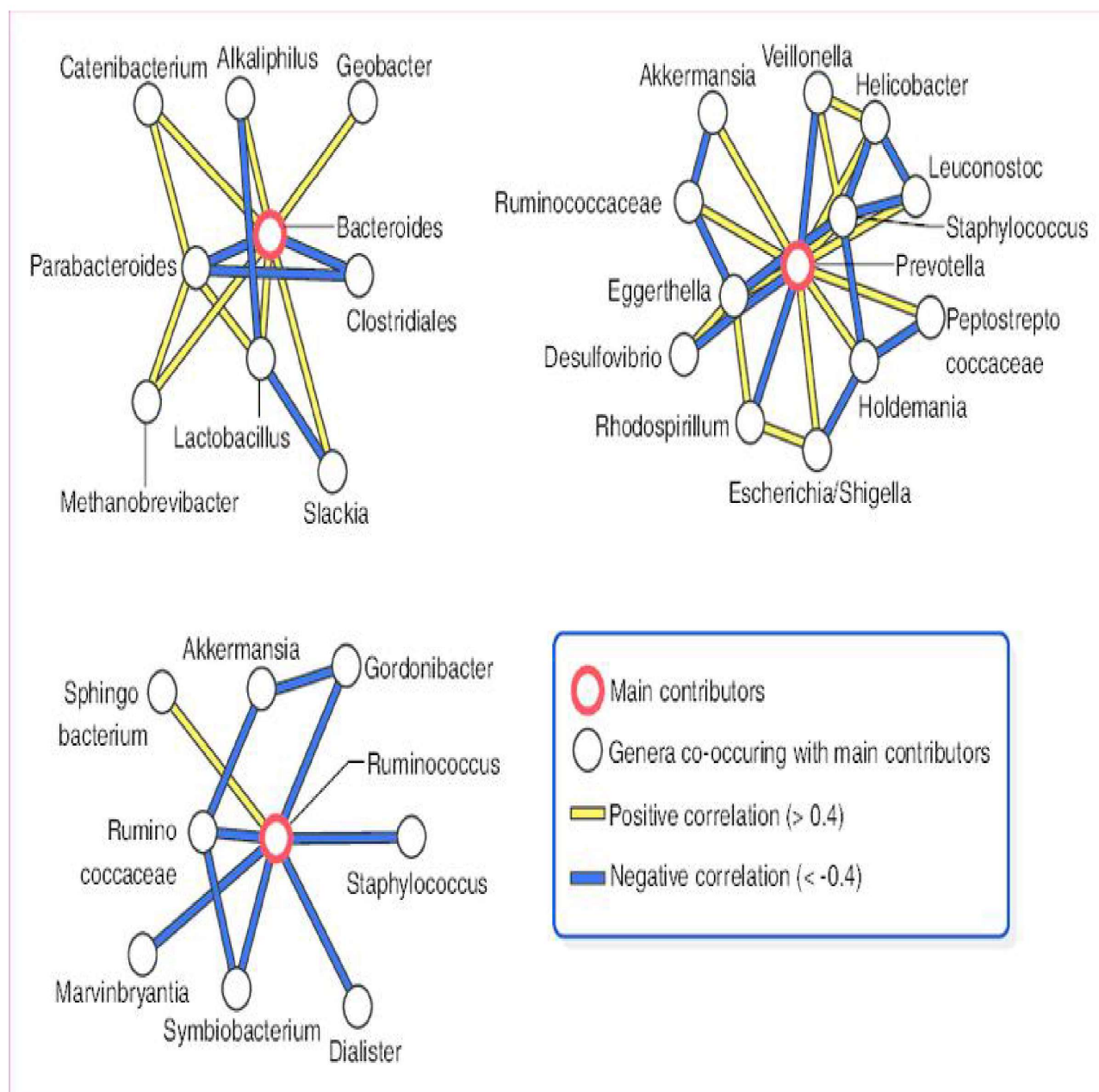


Рис. 3. Состав энтеротипов.

Кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом и способна осуществлять множество биохимических процессов. На питание микрофлоры расходуется около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10% энергии [16]. Микробиом кишечника обеспечивает метаболизм растительных полисахаридов, крахмала, сахарозы, глюкозы, галактозы, фруктозы, арабинозы, маннозы и ксилозы.

Основные функции кишечной микробиоты:

1. Пищеварительная функция реализуется за счет как регуляции функций кишечника, так и непосредственной утилизации питательных субстратов. Облигатная микрофлора толстой кишки в норме обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов. Протеолитические микроорганизмы (бактероиды,

нормальная кишечная палочка) ферментируют протеины. Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой. Так, сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот. Микробиота улучшает пищеварение и усиливает перистальтику кишечника. [17, 38]. Нормальная микрофлора участвует в водно-солевом обмене, регуляции газового состава кишечника, обмена белков, углеводов жирных кислот, холестерина, нуклеиновых кислот, а также в продукции биологически активных соединений: антибиотиков, витаминов (К, группы В и др.), токсинов и др. Нормальная микробиота участвует в переваривании и детоксикации экзогенных субстратов и метаболитов, что сравнимо с функцией печени.

2. Защитная функция заключается в предотвращении заселения ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Микробный антагонизм реализуется посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ – бактерицинов, препятствующих росту патогенных микроорганизмов [36]. Нормальная микробиота обеспечивает колонизационную резистентность – совокупность защитных факторов организма и конкурентных, антагонистических и других свойств нормальной микрофлоры кишечника, придающих стабильность микробиоте и предотвращающих колонизацию слизистых оболочек посторонними микроорганизмами.

3. Детоксикационная и антиканцерогенная функция. Нормальная микрофлора выполняет антимуtagenную функцию, разрушая канцерогенные вещества в кишечнике [49]. Нормальная микрофлора способна нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов. Детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов микробиота осуществляет преимущественно за счет гидрофильных и восстановительных реакций [36,41].

4. Иммунная функция. Нормальная микробиота кишечника – фактор врожденного иммунитета [49]. Слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue), которая является одним из значимых компонентов иммунной системы макроорганизма. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани. Микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета. Естественным неспецифическим стимулятором иммуногенеза является мурамилдипептид, образующийся из пептидогликана бактерий под влиянием лизоцима и других литических ферментов, находящихся в кишечнике. Само наличие бактерий оказывает постоянное антигенное тренирующее действие. Таким образом, кишечник можно

сравнивать как самый большой иммунный орган человека [19, 36].

5. Синтетическая функция. Нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих макро- и микронутриентов: витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты. Только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микрофлоры на функции внутренних органов и ЦНС [18, 36, 40].

6. Генетическая функция. Микробиота является своего рода «генетическим банком», обмениваясь генетическим материалом с клетками человека путем фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Доказано, что микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма [20]. Известно, что нормальная микрофлора является хранилищем и источником хромосомных и плазмидных генов, в частности генов лекарственной устойчивости к антибиотикам [49].

Микробиота является высокостабильной экосистемой в отсутствие серьезных внешних факторов. По мере старения человека стареет и его микрофлора. Недостаточное усвоение питательных веществ, связанное с возрастными физиологическими изменениями, может вести к нарушению состава микрофлоры. Снижение всасывания витамина В12, кальция, ионов железа способствует развитию атрофического гастрита. Снижение моторики ведет к копростазу, запорам,

увеличению времени прохождения кала по кишечному тракту, накоплению белков бактерий и их брожению [46]. Дисбаланс между про- и противовоспалительными элементами у пожилых людей ведет к неспецифическому вялотекущему воспалению, называемому *inflammaging* (возрастное воспаление). Оно является основой развития онкологических, аутоиммунных, хронических неинфекционных заболеваний, болезни Альцгеймера, атеросклероза, остеоартрита, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [47]. Возрастные изменения характеризуются количественным увеличением факультативных анаэробов и оппортунистических патогенов, повышение числа которых ассоциировано с неспецифическим воспалением [48].

По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу. Все это позволяет выделить ее как самостоятельный орган, причем самый крупный по весу [21].

Микробиом кишечника человека производит множество различных веществ, способных проникать в кровоток и оказывать действие на отдаленные органы и системы [32]. Микробиом даже называют «виртуальным эндокринным органом» [29, 30]. Например, бактерии кишечной микробиоты способны секретировать в кровь такие сигнальные вещества, как серотонин, гамма-аминомасляная кислота, гистамин, ацетилхолин, дофамин и норадреналин [30].

Важную роль в регуляции активности иммунной системы играют синтезируемые микроорганизмами лиганды рецеп-

торов врожденного и адаптивного иммунитета: флагеллин, формилметионинсодержащие пептиды, липополисахарид, а также капсульные полисахариды, такие как полисахарид A *Bacteroides fragilis* [31].

Микроорганизмы в условиях кишечника вырабатывают короткоцепочные жирные кислоты – продукт катаболизма углеводов.

Короткоцепочные жирные кислоты осуществляют биологическую активность через множество механизмов. Они могут использоваться клетками человека в качестве источников энергии в процессе окислительного фосфорилирования [32]. В частности, масляная кислота может обеспечивать 60-70 % энергетических потребностей колоноцитов [34]. Короткоцепочные жирные кислоты осуществляют ингибирование деацетилаз гистонов, что оказывает противовоспалительный эффект: в результате их действия снижается уровень транскрипции, осуществляемой с помощью факторов семейства NF- κ B, уменьшается уровень производимого фактора некроза опухолей и происходит индукция созревания FoxP3+ Т-клеток [33]. Эти вещества специфически связывают ряд ассоциированных с G-белками рецепторов — GPR41, GPR43 и GPR109A [33, 34]. Через эти рецепторы осуществляется регуляция созревания и функционирования микроглии, дендритных клеток и Т-клеток [33].

Короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК) не только влияют на функционирование иммунной системы, но и вызывают пролиферацию интестинальных бокаловидных клеток и увеличивают продукцию муцина [33]. КЦЖК участвуют в регуляции углеводного и липидного метаболизма в клетках печени [34]. Одной важной функцией кишечного микробиома является воздействие на организм человека через КЦЖК, которые при повышенном А/Д высвобождают реснин из афферентных альвсол и мидируются Olfr78. Указанный гипертензивный эффект Olfr78 в свою очередь может быть нейтрализован вазодилаторным действием GPR43 [44, 45].

Микробиота кишечника играет критическую роль в защите от целого ряда инфекционных заболеваний. Было показано, что кишечные микроорганизмы ограничивают вторжение *Salmonella typhimurium* [42]. Бактерии кишечника способствуют секреторному IgA-ответу, который инактивирует ротавирус и нейтрализует холерный токсин [43].

В заключение необходимо отметить, что литературные данные свидетельствуют о возрастающем интересе ученых к более детальному изучению влияния микробиоты на разные патологические состояния человека, дальнейшее изучение и расшифровка микробиома и метаболизма человека позволит точно и эффективно диагностировать различные заболевания человека, их связь с микробиотой, а также разработать новые эффективные методы терапии различных заболеваний.

Литература

1. Socransky SS, Gibbons Rd, Dale AC. The microbiota of the gingival crevice area of man. I. Total microscopic and viable counts of specific microorganisms. *J. Arch Oral Biol.* 1953; 8: 275-280.
2. The human microbiome project consortium Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012; 486: 207-214.
3. Metagenomic characterization of the human intestinal microbiota in fecal samples from stec-infected patients / [F. Gigliucci, F.A. Bastiaan Von Meijenfeldt, A. Knijn et al.] // *Front cell infect microbiol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 25.
4. Jingyuan F, Bonder M., Carmen Cenit M. et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circulation Research*. 2015; 117: 817-24.
5. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 44: 1 5718-23. doi:10.1073/pnas0407076101.
6. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013; 341 (61 50): 1241214.
7. Pluznick J. Microbial Short-Chain Fatty Acids and Blood Pressure Regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19(4): 25. doi: 10.1007/s11906-017-0722-5.
8. Черневская Е.А., Белобородова Н.В. Микробиота при критических состояниях (обзор). Ж. Общая реаниматология. 2018; 14(5) 96-119.
9. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. *Cell*. 2014; 157: 142150.
10. Sekirov I. et al. Gut Microbiota in Health and Disease // *Physiol. Rev.* 2010. Vol. 90. №3.
11. Mshvildadze M., Neu J. The infant intestinal microbiome: Friend or foe? // *Early Hum. Dev.* 2010. Vol. 86. №1. P. 67–71.
12. Булатова Е., Богданова Н., Лобанова Е. Кишечная микробиота: современные представления // *Педиатрия*. 2009. Т. 87. №3. С. 104–110.
13. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. // *Am. J. Clin. Nutr. American Society for Nutrition*, 1999. Vol. 69. №5. P. 1035S–1045S.
14. Jakobsson H.E. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section // *Gut*. 2014. Vol. 63. №4. P. 559–566.
15. 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.
16. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998. № 1. С. 61–66 Shenderov B.A. Normal'naja mikroflora i ee rol' v podderzhanii zdorov'ja cheloveka // *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 1998 № 1. S. 61–66.
17. Zoetendal E.G., Vaughan E.E., de Vos W.M. A microbial world within us // *Mol Microbiol*. 2006. Vol. 59. P. 1639–1650.
18. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи Принт, 2008. 319 с.
19. Schiffrin E., Rochat F. et al. Immunomodulation of blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria // *J. Dairy Sci.* 1995. Vol. 78. P. 491–497.

20. Shui W., Gilmore S.A., Sheu L. et al. *Quantitative Proteomic Profiling of Host-Pathogen Interactions: The Macrophage Response to Mycobacterium tuberculosis Lipids* // *J Proteome Res.* 2009. Vol. 8(1). P. 282–289.
21. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей. М., 2004.
22. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. *Population-level analysis of gut microbiome variation.* *Science.* 2016 Apr 29; 352 (6285): 560-564.
23. Kulagina EV, Efimov BA, Maximov PY, Kafarskaia LI, Chaplin AV, Shkoporov AN. *Species Composition of Bacteroidales Order Bacteria in the Feces of Healthy People of Various Ages.* *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012; 76 (1): 169-171.
24. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. *Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Aug 17; 107 (33): 14691-6.
25. Tyakht AV, Kostryukova ES, Popenko AS, Belenikin MS, Pavlenko AV, Larin AK, et al. *Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia.* *Nat Commun* 2013; 4: 2469.
26. Rooks MG, Garrett WS. *Gut microbiota, metabolites and host immunity.* *Nat Rev Immunol.* 2016 May 27; 16 (6): 341-52.
27. Костюкевич А.А. Былова Н.А., Симбирцева А.С. Роль кишечной микробиоты в развитии заболеваний печени и желчно-водящих путей. *РМЖ* №17. 713-720.
28. Goodacre R. *Metabolomics of a super-organism* // *Natr.* 2007 Vol.137 259-266. Родни Дутерт. Человеческий суперорганизм. Свешиников В., перевод на русский язык, 2016. 2016 КоЛибри.
29. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR. *The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host.* *J Endocrinol.* 2013 Aug 28; 218(3): R37-47.
30. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. *Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ.* *Mol Endocrinol.* 2014 Aug; 28 (8): 1221-38.
31. Rooks MG, Garrett WS. *Gut microbiota, metabolites and host immunity.* *Nat Rev Immunol.* 2016 May 27; 16 (6): 341-52.
32. Чаплин А.В., Ребриков Д.В. Болдырева М.Н. Микробиом человека. *Ж. Вестник Российского государственного университета,* 2017.
33. Rooks MG, Garrett WS. *Gut microbiota, metabolites and host immunity.* *Nat Rev Immunol.* 2016 May 27; 16 (6): 341-52.
34. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. *Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity.* *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Oct; 11 (10): 577-91.
35. Arumugan M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R. et al. *Enterotypes the human gut microbiome.* *Nature.* 2011; 473 (7346): 174-180.
36. Panda S, Guarner F, Manichanh C. *Structure and functions of the gut microbiome.* *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014; 14 (4) :290-299.
37. Pimentel M, Mathur R, Chang C. *Gas and the microbiome.* *Curr Gastroenterol Rep.* 2013; 15(12):356. <https://doi.org/10.1007/s11894-013-0356-y>.
38. Giles K, Pluvinage B, Boraston AB. *Structure of a glycoside hydrolase family 50 enzyme from a subfamily that is enriched in human gut microbiome bacteroidetes.* *Proteins.* 2017; 85 (1):182-187.
39. Gloux K, Leclerc M, Iliozier H, et al. *Development of high-throughput phenotyping of metagenomic clones from the human gut microbiome for modulation of eukaryotic cell*

growth. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(11):3734-3737.

40. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:177-194.

41. Wolf A, Moissl-Eichinger C, Perras A, et al. The salivary microbiome as an indicator of carcinogenesis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma: A pilot study. *Sci Rep.* 2017;7(1):5867.

42. Martz S-LE, McDonald JAK, Sun J, Zhang Y-G, Gloor GB, Noordhof C, et al. Administration of defined microbiota is protective in a murine *Salmonella* infection model. *Sci Rep.* 2015;5: 16094.

43. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Imm.* 2013;13: 321-335.

44. Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H. et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2013; 110: 4410—5.

45. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т. Кишечная микробиота в патогенезе артериальной гипертензии. *Клиническая медицина.* 2017; 95(2)173

46. Kashtanova D.A., Tkacheva O.N., Boytsov S.A. Intestinal microbiota and the factors of cardiovascular risk. Part 1. Intestinal microbiota, age and gender. *Kardiovaskul-yarnaya terapiya i profilaktika.* 2015; 14(4): 92—5.

47. Haq K., McElhaney J.E. Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly. *Curr. Opin. Immunol.* 2014; 29: 38—42.

48. Tiihonen K., Tynkkynen S., Ouwehand A., Ahlroos T., Rautonen N. The effect of ageing with and without non-steroidal anti-inflammatory drugs on gastrointestinal microbiology and immunology. *Br.J.Nutr.* 2008; 100(1):130-137.

49. Микробиология. Под ред. А.А.Воробьева МИА. 2012; 88-93.